

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра патологии

Допущен к защите:

Заведующий кафедрой патологии

к.м.н. доцент

Чурилов Леонид Павлович

«14» мая 2016 г.

ВКР

на тему:

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ТРОМБОЦИТЫ

Выполнил:

студент 605 группы

Баранов Дмитрий Зафарович

Научный руководитель:

к.м.н., проф. кафедры патологии

Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и символов	3
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы.	9
1.1. Характеристика тромбоцитарного звена гемостаза.	9
1.2. Первичные нарушения тромбоцитарного гемостаза.	15
1.3. Вторичные нарушения тромбоцитарного гемостаза.....	21
1.4. Краткая характеристика гипотироза у пациентов с АИТ.	29
1.5. Тромбоцитарный гемостаз у пациентов с АИТ.....	40
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования.	45
2.1. Материал исследования.	45
2.2. Методы исследования.	47
2.4. Статистическая обработка.	48
Глава 3. Результаты собственных исследований.	49
3.1. Значение антитромбоцитарных аутоантител.	49
3.2. Характеристика тромбоцитарных показателей.	54
Заключение.....	64
Выводы.....	65
Список литературы	66
Приложение.....	74
Опубликованные научные работы по теме ВКР	74

Перечень условных обозначений и символов

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

АДФ – аденозиндифосфат

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АТ – антитела

АТ к ТГ – антитела к тироглобулину

АТ к ТПО – антитела к тиропероксидазе

ИЛ – интерлейкин

ККМ – красный костный мозг

ТТГ – тиротропный гормон

MPV – средний объём тромбоцитов

PCT – тромбокрит

PDW – ширина распределения тромбоцитов по объёму

PLT – количество тромбоцитов

T₃ – трийодтиронин

T₄ – тироксин (тетрайодтиронин)

vWF – фактор фон Виллебранда

Введение

В настоящее время в Российской Федерации и других странах мира наблюдается тенденция к нарастанию пораженности аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. По литературным данным, около 4–5 % населения страдает аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото (самая частая форма тиреоидной патологии). Соотношение мужчин и женщин – 1:4–1:6. У детей АИТ составляет 40 % всех заболеваний щитовидной железы [5].

Отчасти это может быть обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, совершенствованием средств лабораторной и инструментальной диагностики, а также процессом урбанизации с неизбежным усилением техногенных влияний на организм человека. Другими, провоцирующими развитие аутоиммунной патологии факторами могут служить повсеместное, порой необоснованное применение населением йодированных препаратов и продуктов [33, 38], диетические погрешности, инфекции, изменение бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта и др. Так как заболевание встречается преимущественно у женщин 30–50 (и старше) лет, то это может быть связано с генетическими факторами, их диплоидностью по X-хромосоме, клеточным химеризмом, нередко свойственным беременевшим женщинам, а также с половыми гормональными особенностями: андрогены подавляют, а эстрогены и пролактин усиливают аутоиммунитет [5, 48].

Как известно, проживание в эндемичных по йододефициту регионах предрасполагает к развитию компенсаторной гипертрофии щитовидной железы с последующим формированием эндемического зоба. Несмотря на это, большая часть населения нашей страны проживает в регионах, сбалансированных по содержанию этого важного микроэлемента. Приём йодсодержащих добавок и лекарств, избыточное употребление в пищу морепродуктов у такой категории населения может предрасполагать к развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Не удивительно, что

АИТ был впервые описан Хакару Хасимото в 1912 г. в Японии, на острове Кюсю, где потребление йодидов населением самое высокое в мире.

Немаловажную роль в возрастании числа случаев заболеваний щитовидной железы в странах СНГ могла играть страшная техногенная катастрофа, которая сопровождалась массивным выбросом радионуклидов, в частности, радиоактивного йода в атмосферу, массовой, часто – бесконтрольной йодопрофилактикой большими дозами нерадиоактивного йода – авария на Чернобыльской АЭС [33,54]. Не стоит пренебрегать последствиями относительно недавней (2011) аварии на Фукусиме в Японии.

Поскольку аутоиммунный тиреоидит относится к проявлению аутоагрессии, чаще всего в рамках проявления системной дисплазии соединительной ткани марфаноидного фенотипа, и включается в аутоиммунный полигландулярный синдром, можно предположить вовлечение в иммуопатологический процесс многих тканей и органов (крови, в частности) или изменение нормальной их функционирования вследствие нарушения тиреоидной регуляции, развивающейся при тиреоидите Хасимото.

Периферическая кровь давно служила объектом исследования при ряде эндокринных заболеваний: при сахарном диабете (СД), при патологии щитовидной железы. Установлено, что при микседеме часто наблюдается микроцитарная или макроцитарная анемия. Гипотироз и злокачественное мегалобластическое малокровие нередко сочетаются; при этом отмечаются абсолютный и относительный лимфоцитоз [63].

Еще в 1936 г. была опубликована статья с данными об отсутствии при гипотирозе существенных изменений количества тромбоцитов в единице объема крови [66]. По-видимому, это и явилось причиной малого интереса к изучению состояния тромбоцитарного звена гемостаза при заболеваниях щитовидной железы со сравнительно небольшим числом публикаций по этой проблеме вплоть до настоящего времени.

В последующие годы обнаружили, что гипотирозу, помимо изменений эритронов, свойственны и нарушения со стороны тромбоцитов: их адге-

живно-агрегационная функция снижается, хотя количество остается в нормальных пределах [53]. Во второй половине XX века благодаря открытиям в области гемостазиологии (агрегация тромбоцитов, тромбоэластография и др.) интерес к изучению периферической крови при эндокринопатиях, в частности, при патологии щитовидной железы возрос [1, 18].

Многие пациенты с АИТ предъявляют жалобы на повышенную кровоточивость, десневые кровотечения, при лёгком возникновении кровоизлияний после незначительных механических повреждений, при внутривенных инъекциях. Учитывая тот факт, что АИТ болеют преимущественно лица женского пола, становится очевидным важность выявления нарушений гемостаза у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы, поскольку женский организм имеет месячный цикл функционирования репродуктивной системы, закономерно сопровождающийся менструальными кровотечениями [11, 43].

В плане своевременной диагностики, лечения и профилактики тромбоцитопатии представляют большую значимость, поскольку именно кровяные пластинки отвечают за самый ранний ответ организма на механическую травму сосудистой стенки – формирование первичного (белого) тромба, наличие которого в ряде случаев бывает достаточным для полной остановки кровотечения. Обладая трофической функцией в отношении сосудистой стенки (то есть снабжая ее клетки ростовыми факторами, без которых невозможны регенераторные процессы) тромбоциты при нарушении их количества и/или функции обуславливают и нарушения сосудистого компонента гемостаза. Нарушения структуры или количества тромбоцитов могут привести к жизнеугрожающим последствиям, являться относительным противопоказанием для выполнения оперативных вмешательств, служить причиной формирования железодефицитной анемии.

Цель исследования:

Обнаружить возможную патологию тромбоцитарного гемостаза у больных, страдающих гипотирозом в исходе аутоиммунного тиреоидита, а также изучить механизмы влияния тиреоидного статуса пациента на лабораторные показатели тромбоцитов.

Задачи исследования:

1. Изучить у пациентов с гипофункцией щитовидной железы вследствие АИТ лабораторные показатели, характеризующие тромбоцитарное звено гемостаза: количество тромбоцитов, средний объём тромбоцитов, распределение тромбоцитов по объёму, тромбокрит.
2. Оценить тромбоцитопоз у пациентов с АИТ и гипотирозом.
3. Установить возможные различия в показателях тромбоцитов в зависимости от пола и возраста пациентов с АИТ и гипотирозом.
4. Установить у лиц с АИТ и гипотирозом различия в показателях тромбоцитов в зависимости от уровня T_3 , T_4 , ТТГ.
5. Определить особенности тромбоцитарных характеристик в зависимости от активности АИТ по наличию и титрам АТ к ТПО и АТ к ТГ в крови.
6. Выявить у лиц с АИТ и гипотирозом возможное влияние гипотироза на тромбоциты уровней пролактина и кортизола в крови.
7. Определить наличие антитромбоцитарных **ауто**антител у пациентов с АИТ и гипотирозом.
8. Установить у лиц с АИТ и гипотирозом закономерности изменения тромбоцитарных показателей в зависимости от титра антитромбоцитарных аутоантител.
9. Выявить возможные различия тромбоцитарных показателей между пациентами с впервые выявленным АИТ и гипотирозом и пациентами, получавшими заместительную гормональную терапию левотироксинном.

10. Изучить динамику характеристик тромбоцитов при лечении пациентов с АИТ и гипотирозом левотироксином.

11. Выяснить у лиц с АИТ и гипотирозом возможную роль тироидных гормонов в регуляции количества тромбоцитов.

Научная новизна:

Установлено, что:

1. Гипотироз у подавляющего большинства лиц с АИТ и гипотирозом сопровождается возникновением антитромбоцитарных аутоантител.

2. Аутоиммунная патология тромбоцитов при АИТ с гипотирозом учащается с возрастом.

3. Проявления антитромбоцитарного аутоиммунитета нарастают с усилением аутоиммунного повреждения щитовидной железы.

4. Ведущим механизмом тромбоцитопении при АИТ и гипотирозе является образование аутоантител к тромбоцитам.

5. У пациентов с АИТ и гипотирозом гиперпролактинемия сопровождается усилением антитромбоцитарного аутоиммунитета.

6. Нормализация тироидного статуса у пациентов с АИТ компенсирует тромбоцитарные нарушения.

Практическая значимость:

На основании исследований, можно предложить следующие практические рекомендации:

1. У пациентов с гипотирозом в исходе АИТ необходимо исследовать тромбоцитарное звено гемостаза.

2. Основаниями для определения антитромбоцитарных антител и их титра у лиц с АИТ являются высокий титр анти tiroидных аутоантител и/или значительная гиперпролактинемия.

3. Пожилые пациенты, страдающие АИТ и гипотирозом должны быть исследованы на наличие антитромбоцитарных аутоантител и их титра.

4. Заместительная терапия левотироксином больных АИТ в сочетании с тромбоцитопатией необходима не только для компенсации функции щитовидной железы, но и для коррекции уровня качества тромбоцитов.

5. Левотироксин, снижающий количество антитромбоцитарных аутоантител и нормализующий уровень тромбоцитов, может быть рекомендован при лечении аутоиммунной тромбоцитопении в качестве относительно более безопасного, лишённого общего иммунодепрессорного эффекта супрессора аутоиммунитета, для ряда случаев предпочтительного по сравнению с глюкокортикоидами, обладающими общим иммунодепрессорным действием.

6. Пациенты с тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями нуждаются в исследовании функции щитовидной железы.

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. Характеристика тромбоцитарного звена гемостаза.

Тромбоциты – постклеточные структуры, играющие ключевую роль в системе гемостаза. Развитие этих элементов проходит определённые стадии. Мегакариоциты – непосредственные предшественники тромбоцитов – претерпевают серию полиплоидизаций за счёт незавершённых митозов. При этом образуются клетки вплоть до $64n$. Отростки этих клеток проникают в синусы ККМ, и от мегакариоцитов начинают отшнуровываться тромбоциты [7]. Последний процесс напоминает абортный, редуцированный апоптоз. Стимулируют тромбоцитопоэз интерлейкины (ИЛ) 1, 3, 4, 6, 11, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), тромбо-и эритропоэтины. Вещества, тормозящие продукцию тромбоцитов, включают тромбоцитарный фактор 4, трансформирующие факторы роста, α - и γ -интерфероны. Ряд опухолей – остеосаркома, лимфомы – выделяют стимуляторы тромбоцитопоэза, что в таких случаях объясняет паранеопластический тромбоцитоз.

Вышедшие из ККМ кровяные пластинки имеют размеры 2–4 мкм, а их средний объём (MPV) составляет 6–12 фл (мкм³). Молодые тромбоциты имеют больший объём. По мере их старения средний объём уменьшается. Таким образом, по величине MPV можно косвенно судить о продукции тромбоцитов в организме: чем она выше, тем интенсивнее тромбоцитопоез[14].

Половые и возрастные различия MPV таковы, что наибольшее значение среднего объёма характеризует мужской пол и зрелый возраст.

Распределение тромбоцитов по объёму (PDW) характеризует величину разброса от маленьких (старых) тромбоцитов до больших (молодых). Значение PDW варьирует от 10 до 15 фл. Немаловажной является комплексная оценка параметров, учитывающих объём тромбоцитов. Так, усиление тромбоцитопоеза приводит к возрастанию доли больших тромбоцитов с одновременным расширением диапазона их распределения, т.е. одновременное возрастание и MPV, и PDW соответствует гиперпродукции кровных пластинок [14]. Изолированное снижение MPV с возрастанием PDW означает расширение диапазона за счёт маленьких тромбоцитов, что характеризует угнетение тромбоцитопоеза.

В среднем в организме взрослого человека содержится 160–400×10⁹/л тромбоцитов[17, 48]. Из них около 30% исключены из циркуляции и находятся в селезёнке (селезёночный пул). При острой кровопотере именно он служит источником быстрого восполнения запаса кровяных пластинок. После спленэктомии происходит резкое повышение уровня тромбоцитов до 800×10⁹/л, которое со временем нивелируется[52]. Количество тромбоцитов (PLT) и средний объём находятся в норме в обратной зависимости, поскольку тромбоцитоз приводит к угнетению тромбоцитопоеза, а тромбоцитопения стимулирует его.

Удельное содержание тромбоцитов среди всей массы крови отражает величина тромбокрит (РСТ). Как и гематокрит, РСТ чувствителен к объёму циркулирующей крови: снижение ОЦК приводит к возрастанию РСТ, а

гипергидратация – к его снижению. Поскольку величину тромбокрита можно рассчитать по эмпирической формуле как произведение MPV и PLT, становится ясным относительная постоянность этой величины. Ведь снижение количества тромбоцитов приводит к усилению тромбоцитопоза и возрастанию среднего объёма пластинок. Верно и обратное рассуждение для тромбоцитоза. Исходя из этого, понятно, что PCT изменяется только при серьёзных сдвигах, когда компенсаторные возможности тромбоцитопоза оказываются не способными уравновесить возникающие изменения. Норма PCT варьирует от 0,15 до 0,35% [14].

Неактивированный тромбоцит имеет постоянную дисковидную форму[48]. Её поддержанию способствует внутренний цитоскелет. Основу последнего составляют плотные микротрубочки, актин, спектрин. С цитоскелетом связана клеточная мембрана, что имеет значение для изменения её формы при активации. Как и клеточная мембрана любой другой клетки, она состоит из бислоя фосфолипидов, пронизанного каналами и белковыми включениями [32]. Особенностью тромбоцитарного бислоя является повышенное содержание определенных фосфолипидов на внутренней поверхности мембраны, что обуславливает атромботичность её наружной стороны. При активации (благодаря ферменту скрамблазе) происходит переход аминофосфолипидов с внутреннего на наружный слой, что делает заряд мембраны тромбоцита более отрицательным и стимулирует тромбообразование и фибринообразование. До открытия биохимического механизма этого процесса данный феномен носил в классической литературе устоявшееся название «образования кровяного тромбопластина». На деле тромбоциты – единственные клетки крови, не производящие, не накапливающие и не имеющие на поверхности прокоагулянтного белка, известного как «тканевой тромбопластин», который могут производить различные клетки, в том числе – миелоидные лейкоциты, а никакого отдельного «кровяного тромбопластина» как белка – не существует [17].

На наружной мембране тромбоцита располагаются рецепторы к разнообразным веществам. По химической природе эти рецепторы являются гликопротеинами. По способности связываться с веществами они делятся на две группы: рецепторы для связи с высокомолекулярными белками и рецепторы для физиологических стимуляторов [52]. Первая группа включает рецепторы GPIb-V-IX (связь с фактором фон Виллебранда – vWF), GPIIb-IIIa (связывает фибриноген, фибрин, тромбоспондин), GPIc-IIa (фибронектин, ламинин), VN-R (витронектин, тромбоспондин), GPIa-IIa (коллаген), GPIIb (тромбоспондин), GPVI (коллаген). С физиологическими стимуляторами связываются рецепторы P2-R (АДФ), α_2 -адренорецепторы (адреналин), 5-HT₂-R (серотонин), H₁-R (гистамин), V₁-R (АДГ), Thр-R (тромбин) и TP-R (тромбоксан) [8,22].

Внутри тромбоцитов имеются гранулы, содержащие химические вещества, регулирующие взаимодействие тромбоцитов друг с другом, а также с сосудистой стенкой, клетками крови и циркулирующими в крови веществами. Содержимым гранул являются АДФ, Ca²⁺, гистамин, серотонин, тромбоцитарный фактор 4, пероксидаза, кислая фосфатаза и др. Тромбоцит столь богат нейротрансмиттерами (катехоламины, серотонин) и их рецепторами (включая даже бенздиазепиновые), что получил в литературе с легкой руки американско-венгерского патофизиолога А. Сентиваньи образное наименование «циркулирующего нервного окончания» [17].

Распределение тромбоцитов в кровотоке не является равномерным [17, 48]. Большая часть пластинок сосредоточена в пристеночном пуле крови, что имеет важное значение для быстрого гемостаза. Полагают, что такому распределению способствует постоянное столкновение тромбоцитов с эритроцитами: меньшие по массе пластинки константно изменяют свою траекторию после соударения с эритроцитами, что обеспечивает их постоянное присутствие в пристеночном пуле и непосредственный контакт со стенкой сосуда.

К функциям тромбоцитов относятся регуляторная, трофическая (принимаемая в настоящее время не как питательная, а как ростостимулирующая в отношении клеток сосудов), а также иммуностимуляторная. Однако решающим по праву считается участие в системе гемостаза/антигемостаза. В норме мембранные рецепторы тромбоцитов имеют такую конфигурацию, которая исключает соединение со своими лигандами, а также слабо отрицательно заряженную внешнюю сторону мембраны. По мере старения организма антиагрегантные свойства внешней мембраны уменьшаются, обуславливая более высокий риск тромбообразования в пожилом возрасте[48].

При повреждении сосудистой стенки обнажается коллаген, содержащийся в крови в виде полимера, vWF связывается с коллагеном, а циркулирующие на периферии сосуда тромбоциты непрочно связываются с ним рецепторами GPIb-V-IX (адгезия). Контакт тромбоцитов с коллагеном приводит к стимуляции рецептора GPVI и последующей активации тромбоцитов. В результате этого внешняя мембрана увеличивает отрицательный заряд, тромбоцитарные рецепторы меняют свою структуру, из гранул выделяются АДФ, Ca^{2+} , vWF , форма тромбоцита становится амёбовидной или сферической. Активированные тромбоциты прочно связываются с коллагеном при помощи GPIa-IIa рецепторов. Так завершается формирование первого слоя будущего тромба. К этому слою прикрепляются активированные тромбоциты. На тромбоцитах связь осуществляется рецепторами GPIb-V-IX, а между рецепторами располагается молекула vWF . Такая связь носит временный характер. Прочная связь формируется связыванием с тромбоцитарными рецепторами GPIIb-IIIa фибриногена (агрегация). Таким образом, слои тромба соединены между собой молекулами фибриногена. Многократное повторение этой связи приводит к агрегации тромбоцитов, расположенных недалеко от места повреждения сосуда, т.е. тромбообразование носит локальный характер [17].

При активации тромбоцитарная мембрана приобретает прокоагулянтные свойства, а из гранул пластин выделяются фибриноген, тромбоспондин, фактор свертывания V. Всё это опосредует участие тромбоцитов в свёртывании крови (которое, впрочем, возможно и при тяжелой тромбоцитопении). Завершается процесс образования тромба ретракцией, в которой решающую роль играет активация фибриногеном рецептора GPIIb-IIIa. Данный рецептор связан с миозиновыми фибриллами, которые при активации рецептора сокращаются (тромбостениновый эффект), уменьшая объём тромбоцитарного сгустка и делая его прочным[48].

Помимо вышеназванного коллагена, к сильным стимуляторам активации тромбоцитов относятся тромбин и большие дозы АДФ. Данные вещества приводят к необратимой агрегации тромбоцитов, наступающей вскоре после рецепторной активации [32]. В противоположность им слабые стимуляторы: малые дозы АДФ, адреналин, АДГ, серотонин вызывают двухфазную агрегацию. Вторая фаза обеспечивается выделением стимулированными клетками тромбоксана A_2 (TxA_2), который обеспечивает собственно агрегацию. Последняя наступает не во всех случаях.

Оценить тромбоцитарную функцию можно по серии лабораторных исследований. Самым простым является оценка количества тромбоцитов в клиническом анализе крови. Косвенно оценить их функцию позволяет определение времени капиллярного кровотечения. Для этого применяется проба Дьюка (пальцевая или ушная уколочная) и проба Айви, аналогичная ей, но осуществляемая при стандартизованном манжеткой давлении крови. В норме время кровотечения при выполнении первой составляет от 2 до 4,5 мин [48]. Длительность кровотечения при пробе Айви в норме не превышает 9 мин. С учётом того, что тромбоциты обеспечивают трофику эндотелия, эндотелиальные пробы, выявляющие вазопатии (например, манжеточная, баночная, турникетный тест), позволяют обнаруживать и нарушения тромбоцитарного звена. Также используются пробы на агрегацию тромбоцитов *in vitro*.

1.2. Первичные нарушения тромбоцитарного гемостаза.

Первичные нарушения тромбоцитов возникают при отсутствии иных заболеваний, которые могут изменять количество или структуру тромбоцитов. Те нарушения, которые затрагивают структуру кровяных пластинок, но не влияют на их количество, называются тромбоцитопатиями. В большинстве случаев это врождённые заболевания. Нозологические формы, при которых количество тромбоцитов уменьшается, именуются тромбоцитопениями, а протекающие с увеличением их содержания – тромбоцитозами [17].

Обилие мембранных рецепторов тромбоцитов, содержание значительного количества гранул, и определяющая роль, которую они играют в процессе гемостаза, очерчивает широкий круг патологии тромбоцитарного звена гемостаза и большую клиническую значимость. Исходя из влияния на определённый этап тромбообразования, необходимо разделить тромбоцитопатии на нарушения адгезии, агрегации, на нарушения, связанные с цитоплазматическими гранулами, а также на нарушения сигнального пути. Такое деление, однако, довольно условно, поскольку нарушения могут вовлекать разные этапы, а также вызывать изменения количества тромбоцитов [17].

Примером нарушения адгезии служит болезнь фон Виллебранда. Поскольку vWF регулирует нахождение в крови VIII фактора свёртываемости крови, эта патология включает нарушения как тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза [30]. Существует несколько клинических форм болезни Виллебранда. Все они наследуются по аутосомному механизму. При I-й форме нарушается высвобождение vWF, вследствие чего ухудшается первичное связывание тромбоцитов с коллагеном сосудистой стенки, а также пластинок друг с другом, в которых участвует vWF. II-я форма болезни характеризуется нормальным высвобождением дефектного по структуре фактора. При этом возможны нарушения полимеризации мо-

лекул vWF, патологическое связывание тромбоцитов с рецепторами GpIb, приводящее к чрезмерной тромбагрегации и тромбоцитопении. Преобладание нарушений коагуляции над дефектами адгезии наблюдается при II и III-й формах болезни фон Виллебранда [17]. Клинически I-я и II-я формы болезни проявляются кровотечениями из слизистых, обильными месячными и гематурией. Пробы указывают на удлинение времени кровотечения, эндотелиальные пробы положительны, ухудшается адгезия тромбоцитов к стеклу и коллагену. Агрегация с ристомисином удлинена. II и III-я формы, помимо адгезивных нарушений, демонстрируют клинически гематомный тип кровотечения. Особой формой служит псевдобольница Виллебранда, при которой нарушена структура GpIb рецептора тромбоцита. Несмотря на нормальное строение, и количество vWF, происходят аналогичные нарушения адгезии тромбоцитов, т.к. с ними усиленно связывается vWF [52].

Нарушения адгезии являются главным звеном патогенеза и при синдроме Бернара–Сулье [12]. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. При этом изменяется структура комплекса GPIb-V-IX, который ответственен за первичное связывание тромбоцитов с коллагеном и друг другом. Уже у мегакариоцитов отсутствует рецептор GPIb, а в мембране нарушено также содержание сиаловых кислот. Сами тромбоциты увеличены в размере до 6–8 микрон (мегалотромбоциты), но их количество зачастую ниже нормы (тромбоцитопения). В отличие от псевдобольницы Виллебранда содержание в плазме vWF не изменено. Клинические симптомы возникают уже при рождении, что может быть угрозой для жизни. Отмечаются многочисленные петехии, а при наступлении менархе наблюдаются метроррагии и обильны кровотечения в родах. Время кровотечения удлинено. Щипковая проба положительная. Ристомисин при этом не вызывает агрегацию, а тромбиновая агрегация очень слабая. Нарушена адгезия к стеклу и коллагену. Инфузии vWF не эффективны [17].

Классическим примером нарушения агрегации является тромбастения Гланцмана. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Его встречаемость составляет около 1 на 1 млн. человек. Мишенью при этом служит рецепторный комплекс GPIIb-IIIa. Выделяют три типа тромбастении. Содержание комплексов менее 5% от нормы характеризует тип 1-й. При 2-ом типе оно находится в диапазоне от 5 до 20 %. Наконец, при типе 3-ем количество рецепторов не изменено, однако нарушена их структура. Дефекты комплексов нарушают связь тромбоцитов через фибриноген, а также индукцию им сокращения миофибриллов. Это приводит к нарушению прочного связывания тромбоцитов между собой при агрегации, а также нарушению ретракции сгустка. Клинически тромбастения проявляется кожными и желудочно-кишечными кровотечениями. Длительность кровотечения удлинена. Агрегация в ответ на АДФ, адреналин, тромбин, коллаген отсутствует. Ретракция отсутствует или серьезно замедлена. Болезнью-близнецом тромбастении является эссенциальная тромбоцитопения[17]. От тромбастении её отличают аутосомно-доминантный тип наследования, слабый ответ на АДФ и нормальная ретракция кровяного сгустка.

Дефицит α -гранул встречается при ряде заболеваний. Одним из них является синдром серых тромбоцитов. Своё название он получил от того, что при электронной микроскопии изменённых тромбоцитов наблюдается отсутствие гранул в их цитоплазме. Пути наследования заболевания разнообразные. Отсутствие α -гранул наблюдается со стадии мегакариоцитов вследствие дефекта наполнения их содержимым. Общее количество тромбоцитов обычно снижено, а их размер увеличен. В ряде случаев также наблюдаются дефектные эритроциты. Для пациентов характерны миелофиброз и спленомегалия. Кровоточивость достаточно мягкая, носит петехиальный характер. Пробы на агрегацию с коллагеном и/или тромбином снижены. Схожими по изменениям пластин и клинической картине с синдромом серых тромбоцитов являются APC-синдром, синдром Пари-

Труссо. Для них также характерны дефицит α -гранул, мегалотромбоциты и тромбоцитопения [52].

Синдромы Германьского–Пудляка и Шедьяка–Хигаси – это нарушения γ -гранул. Они наследуются в большинстве случаев аутосомно-доминантно. Возможна нехватка в тромбоцитах как самих плотных гранул, так и уменьшение в них содержимого. Клиническую картину составляют кровотечения из слизистых, гранулематозный колит, пневмофиброз. Зачастую такие больные – альбиносы и страдают от рецидивирующих инфекций. Длительность кровотечения увеличена. Уменьшена агрегация с ристомисином, АДФ, адреналином и коллагеном. Помимо этого, синдром Шедьяка–Хигаси, поражающий не только людей, но и сапфировых норок, характеризуется крупными размерами плотных гранул, схожих с гранулами меланоцитов, лейкоцитов и фибробластов [17].

Нарушения сигнального пути тромбоцитов заключаются либо в изменении поступления сигнальных молекул, либо в изменении восприятия нормального сигнала. Примером такого заболевания является синдром Вискота–Олдрича. При данном синдроме изменена структура WASP-белка. Его дефект ведёт к повышенной экспрессии фосфатидилсерина на поверхности тромбоцитов. Тип наследования – сцепленный с X-хромосомой рецессивный. При этом заболевании нарушено соотношение Т- и В-лимфоцитов, что вкупе с неправильной экспрессией тромбоцитов ведёт к избыточному клиренсу тромбоцитов макрофагами РЭС. Таким образом, синдром Вискота–Олдрича характеризуется тромбоцитопенией и микротромбией (менее 1,5 микрон), при нормальном размере и функции мегакариоцитов. Капиллярная кровоточивость сочетается с частыми инфекциями и кожной экземой. Последние два симптома отсутствуют при лёгком течении синдрома Вискота–Олдрича – X-сцепленной тромбоцитопении. Помимо иммунодефицита, наблюдается эозинофилия. Тромбоцитопения достигает $30 \times 10^9/\text{л}$. Индукция агрегации АДФ, адреналином, коллагеном снижена. Адгезия к коллагену снижена [52].

Наследуемый аутосомно-рецессивно синдром Скотт является патологией как тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза. Основу заболевания составляет нарушение выхода фосфатидилсерина из тромбоцитов, при этом нарушается формирование комплексов факторов свёртывания Va-X и VIII-IXa на мембране тромбоцитов. Следствием этого является нарушение активации фактора X свёртывания и протромбина [17].

Синдромы группы МҮН9 также представляют собой нарушения сигнального пути тромбоцитов. Наследуются синдромы аутосомно-доминантно. В эту группу входят аномалия Мея–Хегглина, синдромы Фехтнер, Эпштейна, Себастьяна [12]. Типичным для них является наличие в цитоплазме гранулоцитов и моноцитов крупных базофильных гранул (телец Деле). Жалобы на кровоточивость для данных больных редки, однако у них очень часто наблюдаются заболевания почек, нейросенсорная тугоухость, катаракта. Одной из причин кровоточивости может служить частая тромбоцитопения. Лабораторно определяется нарушение коллаген-индуцированной агрегации. Помимо вышеописанных состояний, нарушения сигналинга могут проявляться дефектами тромбоцитарных рецепторов, активации вторичных мессенджеров, нарушениями арахидонового пути.

Изменения количества тромбоцитов могут протекать как с их увеличением, так и с уменьшением. Первичная тромбоцитопения носит название идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) или болезни Верльгофа [52]. Эта патология возникает при увеличенной элиминации опсонизированных аутоантителами тромбоцитов мононуклеарными фагоцитами, т.е. она носит характер тромбоцитопении потребления. Это аутоиммунное заболевание, в настоящее время переименованное в АТП – аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру. Ответ костного мозга в данной ситуации адекватный, что означает гиперпролиферативный характер тромбоцитопоза. Аутоагрессивные плазматические клетки пациентов секретируют большое количество IgG-аутоантител к кровяным пластинкам

[28]. Эти антитела служат лигандами рецепторов Pb-IIIa тромбоцитов. Антителоопосредованный механизм укорачивает жизнь тромбоцитов до нескольких часов. В ответ на это стимулируется продукция тромбоцитов в ККМ. Большая популяция молодых тромбоцитов определяет наличие значительного количества мегалотромбоцитов. Пациенты предъявляют жалобы на петехиально-экхимозный тип кровотечения из кожи и слизистых, в основном посттравматической природы. Клиническую картину дополняют спонтанные кровотечения из ЖКТ и урогенитального тракта, гиперспленизм. В периферической крови обнаруживают тромбоцитопению, часто – анемию, лимфомоноцитарный лейкоцитоз; возможна эозинофилия. В костном мозге – мегакариоцитоз. Определяются удлинение времени кровотечения, нарушения ретракции сгустка[27]. Методом ИФА в крови обнаруживаются антитромбоцитарные аутоантитела.

К первичным тромбоцитозам относится эссенциальная тромбоцитемия. Будучи миелопролиферативным заболеванием (по сути – формой хронического миелолейкоза с низкой степенью злокачественности и тромбоцитарной дифференцировкой неопластического клона), она характеризуется гиперпродукцией дефектных тромбоцитов в ККМ. При уровне тромбоцитов $700 \times 10^9/\text{л}$ и выше у пациентов развивается тромбофилический синдром. Тромбы, нарушающие микроциркуляцию внутренних органов, служат причиной их функциональной, а при длительном течении – и органической недостаточности. Опасность для жизни представляют тромбозы коронарных и мозговых артерий. Эритромелалгия возникает при поражении пальцевых артерий и проявляется болезненной эритемой и отёком кистей. Осложнять течение заболевания могут лейкоцитоз и спленомегалия. При выполнении агрегационных проб выявляется нарушение функции тромбоцитов, которое служит причиной геморрагического синдрома [17].

1.3. Вторичные нарушения тромбоцитарного гемостаза.

Вторичные (приобретённые) нарушения структуры и функции тромбоцитов являются ещё более многочисленной и клинически значимой группой, нежели первичные. В этой группе ещё сложнее выделить изолированные нарушения функции тромбоцитов и изменения их количества, т.е. провести грань между собственно тромбоцитопатиями и тромбоцитопениями/тромбоцитозом.

Заболевания, вовлекающие тот или иной росток кроветворения, неминуемо оказывают своё влияние на тромбоцитопоез, а также на функцию циркулирующих пластинок. Особую группу составляют заболевания, вызывающие тромбоцитемию. К ним, помимо описанной выше эссенциальной тромбоцитемии, относятся хронический миелолейкоз (ХМЛ), идиопатический миелофиброз, истинная полицитемия. Наличие клонов генетически и фенотипически изменённых клеток, окружающих мегакариоциты в ККМ, приводит к нарушению их нормального развития [17]. Цитокиновая дисрегуляция обуславливает дефектность наполнения гранул, хранения их содержимого, а также опорожнения. Одним из механизмов развития тромбоцитемии служит увеличение продукции ростовых факторов неопластическим клоном кроветворных клеток, при этом происходит повышение содержания тромбопоэтина, избирательно стимулирующего мегакариоцитарный росток [6]. Также вполне возможным является повышение чувствительности мегакариоцитов к тромбопоэтину под влиянием цитокинов. Таким образом, при тромбоцитемиях имеются наследственный тромбоцитоз и дисфункция тромбоцитарных гранул. Всё же между этими заболеваниями существуют определённые различия, связанные с различной дифференцировкой неопластического клона и неодинаковым вовлечением тромбоцитов. Идиопатический миелофиброз, как и эссенциальная тромбоцитемия, вовлекают только мегакариоцитарный ряд, а первый на поздних стадиях сопровождается коллагеновым или ретикулиновым фиброзом костного мозга. Для ХМЛ характерно наличие в периферической

крови лейкоцитоза. Истинная полицитемия сопровождается эритроцитозом. Из всех перечисленных здесь заболеваний только для идиопатического миелофиброза характерна положительная корреляция между величиной тромбоцитоза и риском развития тромбозов [6]. Клинически определяется петехиальная кровоточивость из-за дисфункции гранул, часты жалобы на повышение АД, возможны тромбозы вен. Индукция агрегации коллагеном, АДФ и адреналином снижена.

Напротив, при острых лейкозах и бластном кризе ХМЛ мегакариоцитарное кроветворение подавляется пролиферацией злокачественных клеток. Патогенез этого может включать в себя как прямое механическое вытеснение клеток нормального кроветворения, так и супрессию их при помощи паракринных медиаторов. Небольшая сохранившаяся часть мегакариоцитов испытывает влияние со стороны неопластических клонов, что опосредует нарушение нормального созревания тромбоцитов, приводящее к дефектам их функции [17, 52]. Имеющиеся у таких больных тромбоцитопения и тромбоцитопатия обуславливают порой значительные кровотечения при травмах и из неповреждённой слизистой. Лабораторные пробы свидетельствуют об удлинении времени кровотечения и вовлечении вазального компонента гемостаза. Индукция агрегации тромбоцитов *in vitro* снижена.

Заболевания, относящиеся к лимфомам и сопровождающиеся секрецией и нахождением в крови изменённого белка лимфоцитарного происхождения, – миеломная болезнь Рустицкого–Калера и макроглобулинемия Вальденстрёма – также приводят к изменению нормального функционирования кровяных пластинок. Неопластические клоны могут продуцировать компоненты аутоантител. Развитие функциональной недостаточности тромбоцитов в этом случае опосредовано контактом парапротеина (по сути – фрагмента дефектных антител) с мембраной клеток крови. Покрытые антителами тромбоциты неспособны полноценно реагировать на поступающие извне стимулы, связываться с повреждённой поверхностью сосуди-

стой стенки. В результате этого нарушается адгезия и агрегация тромбоцитов, а также их роль в коагуляционном гемостазе. Парапротеины (фрагменты IgA, IgM) способны оказывать стимулирующее влияние на мегакариocyты, что приводит к реактивному тромбоцитозу [17].

Нативные тромбоцитарные аутоантигены могут служить мишенью при развитии некоторых иммунопатологических болезней. Системная красная волчанка, ряд других системных заболеваний соединительной ткани и хронический лимфолейкоз характеризуются образованием анти-тромбоцитарных аутоантител, связывание которых с тромбоцитарными антигенами приводит к нарушению одного или нескольких этапов тромбообразования. Количество же тромбоцитов при этих состояниях бывает повышено вследствие стимуляции тромбопоэза ИЛ-6 [6, 17]. Последний стимулирует процессы отшнуровки тромбоцитов и созревания мегакариocyтов в ККМ. Следовательно, у таких пациентов наблюдается реактивный тромбоцитоз при нарушенной тромбоцитарной функции, которая выявляется клинически и в пробах с адгезией и агрегацией пластинок.

GPІІb-ІІІa–рецепторы связываются с фибриногеном. В процессе фибринолиза на эти рецепторы возможно воздействие фибриновых остатков. Тромбоциты, связанные с такими фрагментами, активируются. Данный процесс приводит к модулированию мембранного заряда. Следствием этого также является высвобождение содержимого гранул. Таким образом, в кровотоке накапливаются тромбоциты с изменённым мембранным зарядом и опустошёнными гранулами, при этом сами пластины не участвуют в процессах тромбообразования, поскольку они связаны не с фибриногеном плазмы, а с его отдельными кусочками. Это приводит к формированию тромбоцитопатии [52]. Поскольку большое количество фибрина разрушается при тяжёлом течении эндокардита, а также во ІІ-ю стадию тромбгеморрагического синдрома (ТГС), к ІІІ-й стадии этого состояния накапливается значительное число дефектных по своей функции тромбоцитов. Схожая ситуация может наблюдаться при контакте тромбоцитов с нефизиоло-

гическими материалами, например, при экстракорпоральном кровообращении или с протезами клапанов сердца (только в этом случае тромбоцитопатия ограничивается несвоевременной дегрануляцией тромбоцитов, что также делает их функционально неполноценными). Изменённая мембрана, по-видимому, способствует клиренсу тромбоцитов при их прохождении через селезёнку, что снижает их количество. Вносит вклад в снижение их числа нефизиологическое тромбообразование активированных пластинок. Возникающие тромбы ещё больше усиливают фибринолиз, что в конечном счёте ведёт к тромбоцитопатии, тромбоцитопении и коагулопатии потребления. Клинически для ТГС характерен смешанный петехиально-гематомный тип кровоточивости [17].

Гемолитико-уремический синдром как частный случай ТГС также вызывает формирование тромбоцитопатии и тромбоцитопении потребления. Особенностью данной патологии является поражение почечных клубочков с закономерным развитием острой почечной недостаточности, а также преимущественное развитие в детском возрасте, особенно после перенесённой бактериальной инфекции.

Дефицитарные анемии также сопровождаются тромбоцитопатиями и изменением количества тромбоцитов. Так, при цинге нарушаются взаимодействие тромбоцитов с эндотелием, а также АДФ-индуцированная агрегация. Высвобождение гранул кровяных пластинок также нарушается при недостатке фолата, кобаламина, длительной нехватке железа. Аналогично нехватке витамина С эти гиповитаминозы нарушают вторую фазу агрегации. Витамин В₁₂ и фолиевая кислота, аскорбиновая кислота необходимы для превращения дУМФ в дТМФ. Их недостаток обуславливает развитие мегалобластной анемии. Поскольку указанная схема универсальна для всех клеток, гипо-/авитаминоз по указанным веществам нарушает и мегакариоцитарное кроветворение, что приводит к развитию тромбоцитопении [17]. Преходящая железодефицитная анемия, обусловленная преимущественно острой кровопотерей, сопровождается продукцией ростовых фак-

торов, например, эритропоэтина. Их действие стимулирует продукцию тромбоцитов и других ростков кроветворения, что закономерно приводит к транзиторному тромбоцитозу. Длительно текущая железодефицитная анемия вызывает тромбоцитопению. Хронические болезни, вызывающие прогрессирующий нефросклероз, проявляющийся хронической почечной недостаточностью, на поздних стадиях сопровождаются уремией. Повышенные концентрации мочевины и креатинина оказывают комплексное воздействие на сосудистую стенку и тромбоциты [31]. В сосудистой стенке возрастает активность NO-синтазы, что приводит к накоплению оксида азота II, под действием которого снижается её сродство к рецепторам тромбоцитов. Сами же пластинки под действием оксида азота II также претерпевают изменения, в результате в них нарушаются окислительные процессы. Совокупность таких изменений вызывает снижение адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке, а также ухудшает их агрегацию в ответ на физиологические стимулы. Развитие почечной недостаточности отражается на работе большинства систем и органов, повышается нагрузка на печень. Основным местом синтеза тромбопоэтина в норме является печень, в меньшей степени он вырабатывается почками. Воздействие на оба органа при уремии угнетает продукцию тромбопоэтина, что закономерно должно приводить к гипорегенераторной тромбоцитопении [31].

В структуре дисфункций тромбоцитов большой удельный вес имеют лекарственные тромбоцитопатии. Ацетилсалициловая кислота (аспирин), являясь представителем НПВС, в малых дозах необратимо ингибирует ЦОГ-1, а в больших дозах – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Продуктами ферментативных реакций с их участием является в том числе TxA_2 . Снижение его содержания в тромбоцитах обуславливает уменьшение агрегационных реакций, что можно рассматривать и как достигнутый клинический эффект (например, у кардиологических больных), так и приобретённую тромбоцитопатию. Другое кардиотропное лекарство – нифедипин – является блокатором кальциевых каналов. В приложении к тромбоцитам блокада входного тока

кальция обеспечивает снижение возможности тромбоцита реагировать на сигналы извне, в том числе экзоцитозом гранул и сокращением цитоскелета. Это определяет нарушения агрегации и ретракции сгустка. Наличие на тромбоците адренэргических рецепторов определяет возможность формирования тромбоцитопатии в ответ на приём β -адреноблокаторов и тимолола. Ω -3 жирные кислоты опосредованно воздействуют на тромбоциты, увеличивая содержание простаглицлина путём стимуляции его синтеза эндотелиоцитами или замедления его метаболизма. Возросшие концентрации простаглицлина угнетают тромбоцитарную активность. Наконец, тиклопидин угнетает АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов [17].

Выше были описаны случаи комбинированного изменения и количества, и функции тромбоцитов, а также случаи изолированной тромбоцитопатии. Наряду с этим условно можно выделить изменения только количества кровяных пластинок. Собственно тромбоцитопенией (истинной) называют уменьшение абсолютного числа тромбоцитов у человека относительно прежнего уровня или должных величин. В отличие от неё ложная тромбоцитопения (тромбоцитопения разведения) возникает при возрастании объёма плазмы относительно постоянного числа пластин. Такое возможно при массивной инфузионной терапии и при задержке жидкости в организме. Важное значение в формировании тромбоцитопении имеют гиперспленизм и спленомегалия. Во-первых, гиперфункционирующая селезёнка при прохождении крови задерживает излишние количества тромбоцитов, происходит увеличение селезёночного пула тромбоцитов и уменьшение циркулирующего пула в крови. Такое состояние называется тромбоцитопенией перераспределения. Во-вторых, гиперспленизм сопровождается повышенной элиминацией нормальных тромбоцитов, что приводит к тромбоцитопении потребления. В-третьих, увеличенная селезёнка имеет нарушенную архитектуру, что способствует механическому контакту тромбоцитов с венозными синусами, их травматизации и, как следствие,

элиминации [52]. И наконец, селезенка может быть источником аутоантител, в том числе – антитромбоцитарных [17].

Состояния, угнетающие мегакариопоэз, также выступают причиной тромбоцитопении. Её характер при этом – гипорегенераторный [17]. Тромбоцитопению производства могут вызывать радиация, цитостатики, сульфаниламиды, тиазиды, эстрогены. Первичной костномозговой недостаточности при апластической анемии также сопутствует продуктивная тромбоцитопения. Алкоголь приводит к тромбоцитопении с помощью нескольких механизмов. Они включают угнетение костномозгового тромбоцитопоэза, снижение печёночной продукции тромбопоэтина и тромбоцитопению потребления вследствие гиперспленизма. Часть вирусов способна вызывать тромбоцитопению преимущественно продуктивного характера. К ним относятся парвовирус, ВИЧ, вирус гепатита С.

При тромбоцитопении потребления костномозговая продукция компенсаторно повышена, однако нормальные тромбоциты ускоренно элиминируются из крови. Основных причин ускорения элиминации две – механическая задержка тромбоцитов или иммуноопосредованное уничтожение. Механически тромбоциты элиминируются при гиперспленизме и нарушениях нормальной структуры сосудов, например, при гемангиомах. Иммунные механизмы деструкции пластинок опосредованы накоплением в крови аутоантител к рецепторам тромбоцитов, мегакариоцитов, миелоидных предшественников в ККМ. Один из возможных механизмов формирования приобретённой изоиммунной тромбоцитопении, например, у беременных – отсутствие антигена Pl^{A1} при наличии его у плода. Уже при первой беременности наступает сенсibilизация организма матери к данному антигену и выработка против него антител, что в дальнейшем приводит к антителоопосредованному лизису тромбоцитов новорождённого. Схожая ситуация наблюдается при переливании тромбоцитов или их производных, содержащих Pl^{A1} антиген, реципиенту с его отсутствием [17]. У детей, недавно перенесших вирусную инфекцию, возможно перекрёстное реагирование

антивирусных антител с Fc-фрагментом тромбоцитарных рецепторов. При этом на тромбоцитах осаждаются антитела или иммунные комплексы, что приводит к комплементзависимому либо иммунокомплексному лизису пластинок – при элиминации иммунных комплексов. На тромбоцитах возможно осаждение молекул небелковой природы – гаптенов, которые при соединении с белковой частью превращаются в полноценный антиген. Гаптенная тромбоцитопения весьма характерна для лекарственных поражений. Наиболее изученной является гепариновая тромбоцитопения. Она возникает при связывании гепарина с фактором 4 на мембране пластинок. С комплексом гепарин-фактор 4 связываются IgG своим Fab-фрагментом, а их Fc-фрагмент присоединяет другой тромбоцит через мембранный рецептор. В просвете сосуда накапливается и растёт конгломерат из склеенных между собой тромбоцитов, что ведёт к тромбоцитопении потребления и нарушению реологических свойств крови. Приём некоторых НПВС, антиконвульсантов, антиаритмиков, транквилизаторов может приводить к схожей лекарственной тромбоцитопении. Болезнь Маркиафава–Микели, клональное, вызванное соматической мутацией преднеопластическое заболевание, характеризуется снижением резистентности тромбоцитов к антителоопосредованному лизису при помощи комплементзависимого механизма, что является одним из вариантов иммунной тромбоцитопении потребления [17].

Причины тромбоцитозов довольно разнообразны, поэтому целесообразно сгруппировать их по ряду признаков [6]. В основу классификации реактивных тромбоцитозов можно положить длительность патологического процесса, в таком случае будут выделены острый и хронический тромбоцитозы. Острые тромбоцитозы можно разделить: на травматические тромбоцитозы и на тромбоцитозы вследствие избыточной стимуляции мегакариоцитарного ростка. Травматические реактивные тромбоцитозы включают в себя состояния, развившиеся после острой кровопотери, при спленэктомии или функциональном псевдоудалении селезёнки (асплении).

Последнее, например, характерно для саговой селезенки при амилоидозе [17]. При обоих процессах происходит выход резервного пула тромбоцитов из селезёнки в общий кровоток, что при спленэктомии дополнительно сопровождается увеличением продолжительности жизни пластинок, поскольку селезёнка является основным регулятором удаления из кровотока старых и дефектных тромбоцитов. Помимо этого может наблюдаться стимуляция мегакариоцитов тромбопоэтином. Его концентрация возрастает при увеличении уровня гормонов коры надпочечников, в первую очередь кортизола, что наблюдается при стрессе, болезни и синдроме Иценко–Кушинга, а также при ятрогенном гиперкортицизме. Поскольку причины стресса многообразны, все эти состояния способны вызывать реактивный острый тромбоцитоз. Помимо глюкокортикостероидов, тромбоцитоз вызывают пероральные контрацептивы, катехоламины. Андрогенизм у женщин также сопровождается реакцией гиперпродукции тромбоцитов.

В основе механизма формирования хронических реактивных тромбоцитозов лежит усиленная продукция интерлейкинов, стимулирующих тромбоцитопоэз, например, ИЛ-6, ИЛ-3, ИЛ-11. Частыми источниками их секреции служат солидные опухоли, хронические воспалительные процессы (бронхит, энтерит, пиелонефрит), в том числе инфекционной природы. Коллагенозы, сопровождающиеся дисрегуляцией системных цитокинов, аналогично приводят к тромбоцитозу [17].

1.4. Краткая характеристика гипотироза у пациентов с АИТ.

АИТ представляет пример заболевания, в основе которого лежит нарушение баланса между местными цитокиновыми и системными регуляторами. По современным представлениям АИТ объединяется в одну группу аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ) с диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса–фон Базедова, базедовой болезнью). Для такого объединения существуют закономерные предпосылки, поскольку оба заболевания характеризуются наличием в крови АТ к тиро-

цитами, нарушением клеточного иммунитета, общностью ряда клинических симптомов.

Было показано, что АИТ чаще всего выявляется у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [19]. Это имеет патофизиологическое обоснование. Повышение уровня трансформирующего фактора роста (ТФР-бета) при ДСТ оказывает некоторое иммуносупрессивное действие, но способствует накоплению лимфоцитов в щитовидной железе. С другой стороны, этот цитокин усиливает рост хрящевой ткани, в то время как тироидные гормоны его угнетают. При марфаноидном фенотипе компенсаторное усиление активности тироцитов способствует изменениям процессинга тироглобулина, вследствие чего последний может становиться мишенью для аутоантител. Основным же механизмом развития АИТ является дисрегуляция клеточного иммунитета, в результате чего Т-лимфоциты обращаются против собственных клеток щитовидной железы. Немаловажная роль в данной аутоагрессии отводится нарушению процессов перекисного окисления в лимфоцитах [46]. Было отмечено возрастание уровня продуктов перекисного окисления липидов в лимфоцитах, что указывает на их окислительное повреждение. Возрастание уровня перекисей в иммунных клетках способно вызывать ускорение клеточной смерти, в других случаях перекиси могут индуцировать мутации, приводящие к проявлению аутоагрессии. Наибольшие изменения ферментов антиоксидантной защиты были выявлены у пациентов с АИТ в фазе эутироза и у пациентов, страдающих ДТЗ, в то время как у гипотиреоидных больных антиоксидантная защита была не столь явно скомпрометирована. Данное различие можно объяснить тем, что при гипотиреозе отмечается существенное увеличение окислительной активности в лимфоцитах, что способствует накоплению в них перекисей и последующему апоптозу аутоагрессивных клонов клеток. При АИТ в стадии эутироза активация перекисного окисления ещё не достигает значимого для апоптоза Т-лимфоцитов уровня перекисного окисления. Лимфоциты пациентов с болезнью Грейвса – фон Базедова и

эутироидным течением АИТ имеют максимально сниженную функцию антиоксидантной системы лимфоцитов. Однако при ДТЗ высокие концентрации T_3 и T_4 оказывают саногенное действие, усиливая утилизацию опасных для клеток свободных форм кислорода митохондриями и ускоряя апоптоз лимфоидных клонов. В связи с этим концентрация конечных продуктов перекисного окисления, одним из которых является малоновый диальдегид, в лимфоцитах ниже при ДТЗ, чем при АИТ с эутирозом. Из этого можно сделать вывод, что состояние эутироза при АИТ является самым неблагоприятным в плане развития аутоиммунной агрессии и прогрессирования заболевания [46]. Уровень прооксидантно-антиоксидантного белка церулоплазмينا повышен при АИТ как в эутироидном, так и в гипер- и, особенно, в гипертироидном состоянии [35, 51]. Гипотироз тормозит апоптоз лимфоидных клонов, что установлено еще в 1999 г. С. Михарой и соавт. [63]. Теоретически, это может относиться и к апоптотическому вымиранию аутореактивных клонов лимфоцитов, тогда гипотироз, развивающийся по мере прогрессирования АИТ должен замыкать «порочный круг» его патогенеза, способствуя накоплению последних [35].

Появление и накопление в организме Т-лимфоцитов, лишённых толерантности к клеткам щитовидной железы, приводит к активации аутоиммунной агрессии. Причём Т-лимфоциты способны потенцировать апоптоз тироцитов самостоятельно, через Fas-лиганд и Fas-рецептор. АИТ характеризуется накоплением в щитовидной железе Th-1 популяции лимфоцитов, которые индуцируют апоптоз фолликулярных клеток посредством активации Fas и FasL [20]. Th-1 лимфоциты синтезируют ФНО и ИЛ-2, а эти вещества вызывают экспрессию на поверхности тироцитов молекул HLA, аутопрезентацию их антигенов и индуцируют апоптоз фолликулярных клеток. Кроме того, аутоагрессивные Т-хелперы способны стимулировать продукцию В-лимфоцитами антитироидных аутоантител. Для развития АИТ имеет значение выработка антител против тироглобулина

(ТГ), тиропероксидазы (ТПО) и рецепторов ТТГ; также описаны антитела к тироидным гормонам, йодному переносчику. Болезнь Грейвса–фон Базедова сопровождается обязательной гиперпродукцией анти-ТТГ-рецепторных стимулирующих антител, в то время как АИТ – аналогичных блокирующих. Последние снижают функциональную и митотическую активность фолликулярных клеток, активируют их апоптоз. Кардинальная роль аутоагрессии в развитии АИТ подтверждается положительными результатами на фоне лечения иммуномодулятором тимогеном [21]. Тимоген нормализует работу Т-супрессоров, ответственных за подавление аутоиммунитета, вследствие чего снижается содержание аутореактивных Т-лимфоцитов.

Развитие патологических процессов, приводящих к аутоиммунной агрессии и к формированию АИТ, находит закономерное патоморфологическое подтверждение. При этом воспалительный процесс проходит в своём патоморфологическом развитии ряд стадий. Первая стадия характеризуется умеренной В-клеточной метаплазией фолликулярного эпителия. Крупные В-клетки с гиперхромным ядром расположены внутри и вне фолликулов. Лимфоцитарные фолликулы слабо выражены, строма умеренно фиброзирована, деструкция тироидных клеток минимальна. II-я стадия отличается от предыдущей формированием герминативного центра в лимфоидных фолликулах, появлением в них незначительного количества лимфобластов. Может наблюдаться пролиферация фолликулярного эпителия. На III-й стадии наблюдаются выраженные деструктивные процессы, со значительным накоплением лимфобластов, распространённым фиброзом стромы. По мере нарастания стадий экспрессия тироглобулина имеет тенденцию к уменьшению [13]. Наличие метаплазии любого типа всегда является предиктором развития опухолевых заболеваний. В-клеточная метаплазия также может представлять опасность малигнизации тироидного эпителия. Учащаются при АИТ лимфомы. Ряд авторов указывает даже на некую коморбидность АИТ с онкологической патологией, акцентируя

внимание на общих для двух заболеваний факторах риска – эстрогеновом влиянии и нарушении иммунного статуса. Противоречия вызывает толкование роли лимфоплазмоцитарной инфильтрации стромы щитовидной железы при АИТ. Одни авторы указывают на защитную роль лимфоцитов в щитовидной железе в отношении неопластических клеток, другие считают инфильтрацию как раз предиктором развития карциномы или лимфомы [23].

Связь АИТ с другими заболеваниями продиктована возникновением тироидита в рамках ДСТ. Эта коморбидность прослеживается с детского и до пожилого возраста. Так, у подростков (особенно диспластиков) зачастую присутствует избыточная масса тела, появляются стрии, что входит в структуру гипоталамического синдрома пубертатного периода или ожирения с розовыми стриями (синдром Симпсона–Пейджа) [39], который характеризуется гиперкортицизмом и гиперлептинемией. Гормональная и цитокиновая дисрегуляция, присущая данному синдрому, с возрастом зачастую приводит к формированию стойкого абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, нарушению толерантности к глюкозе, аутоиммунной агрессии против щитовидной железы и других органов [44]. Описанные нозологические формы в настоящее время объединяют в метаболический синдром, который у таких индивидов на фоне АИТ развивается рано.

Развитию АИТ может предшествовать приём экзогенных веществ – продуктов и лекарственных препаратов – провокаторов антитироидного аутоиммунитета [38]. Такими веществами могут быть морепродукты, йодированная соль, йодсодержащие БАДы. Антиаритмики амиодарон и кордарон содержат много йода и поэтому также должны рассматриваться в данном контексте. Избыточное поступление йода в организм человека приводит к запасанию его в органической форме в виде тироглобулина. Тироглобулин – белок с альтернативным процессингом. Насыщение тироглобулина йодом изменяет его процессинг и влияет на структуру, лишая

его толерантности со стороны аутоиммунитета; ведь иммунные клетки были толеризованы другим вариантом белка, процессировавшимся при нормальном (или сниженном) уровне йода. Ещё один механизм аутоагрессии при йодизме состоит в замедлении органификации минерального йода. Последний, являясь гаптенем, может при связи с белковыми молекулами провоцировать развитие аутоиммунитета. Существуют данные о возможной связи АИТ с перенесённой ранее энтеровирусной инфекцией или инфекцией *Yersinia Enterocolitica*, ретровирусными инфекциями, токсоплазмозом а также с носительством гаплотипов HLA DR₃, DR₅, В₈ [51].

АИТ начал рассматриваться как возможная причина гипотироза с момента его описания Х. Хасимото в 1912 году [41]. К настоящему времени накоплено достаточное количество знаний по патофизиологии и клинике АИТ. Это позволяет внутри данной нозологической формы выделять различные варианты. Клинически АИТ может проявляться широким спектром симптомов: от выраженного тиротоксикоза (при хаси-токсикозе) через состояние эутироза – до явного гипотироза, который, впрочем, наиболее часто наблюдается именно при тироидите Хасимото. Гипотироз при АИТ является первичным по своему происхождению [26]. Основным диагностическим признаком гипотироза является повышение уровня ТТГ в крови. В зависимости от уровня тироидных гормонов различают субклинический и явный гипотироз. Явный гипотироз сопровождается обязательным снижением уровня тироидных гормонов в крови. Субклинический гипотироз характеризуется изолированным повышением уровня ТТГ. Синдром гипотироза ещё не свидетельствует о наличии тироидита. Для диагноза АИТ необходимо наличие клинической симптоматики гипотироза, обнаружение антитироидных аутоантител, характерных изменений щитовидной железы (неоднородность структуры) на ее ультрасонограммах. Поскольку тироидные гормоны являются важнейшими регуляторами метаболизма, рецепторы к которым присутствуют буквально на каждой клетке человеческого организма, становится очевидным глобальный характер из-

менения функций организма при нарушении нормальной работы щитовидной железы. Тироидные гормоны необходимы для нормального роста и развития организма, поддержания гомеостаза на протяжении всего онтогенеза – от внутриутробного периода до старости. Они контролируют экспрессию примерно 900 генов. Подобно другим важнейшим биорегуляторам для гормонов щитовидной железы характерно наличие ритмов секреции. Летом она уменьшается, предохраняя организм от перегрева, а зимой возрастает, что связано с терморегуляторной функцией щитовидной железы и отражает ее фотопериодическую чувствительность [42].

Одним из неперенных проявлений гипотироза служит гиперхолестеринемия. Возрастание концентрации холестерина обусловлено снижением стимулирующего влияния тироидных гормонов на митохондриальную активность. В результате этого уменьшается утилизация клетками ацетил-КоА, и он становится сырьём для синтеза холестерина в печени. Также вклад в гиперхолестеринемию вносит снижение при гипотирозе экспрессии рецепторов к ЛПНП в печени. При этом накопление полученного *de novo* холестерина приводит к увеличению концентрации в крови ЛПНП и ЛПОНП, доставляющих липиды к периферическим тканям. Эти атерогенные липопротеины способны при длительно высоком уровне вызывать развитие атеросклероза сосудов, являющегося основной причиной ИБС. Атеросклеротическое поражение церебральных сосудов повышает риск ОНМК, а почечных – предрасполагает к возникновению вторичной реноваскулярной артериальной гипертензии. Гиперхолестеринемия и гипокинезия жёлчевыводящих путей у лиц с АИТ и гипотирозом являются причинными факторами развития жёлчнокаменной болезни (ЖКБ): конкременты в жёлчном пузыре и протоках [37].

Для гипотироза характерна гипокинезия не только жёлчевыводящих путей, но и желудочно-кишечного тракта в целом, что приводит к гипокинетическому запору. Гормоны щитовидной железы в норме участвуют в катаболизме гликозаминогликанов, составляющих межклеточный матрикс

тканей и органов. Их накопление при гипотирозе приводит к задержке жидкости матриксом вследствие сверхвысокой гидрофильности гликозаминогликанов. Гипергидратация организма приводит к возрастанию массы тела, которая ошибочно может быть принята за ожирение, однако при назначении заместительной терапии левотироксином гипергидратация обычно регрессирует, что ведет иногда к стремительной потере массы тела у таких больных.

Гиалуронат кожи и слизистых, набухая, ведёт к возникновению «слизистого отёка» (микседемы) – патогномоничного симптома гипотироза. Наиболее частые места его локализации – запястье и лодыжки («микседематозные браслеты»). Кожа вследствие повышения тургора становится напряжённой, блестящей, сухой, для неё характерен гиперкератоз вследствие гипокальциемии, обычно сопровождающей АИТ. Отличие микседематозных отеков от отёков иного происхождения – это отсутствие отпечатков пальцев при глубокой их пальпации. Отёк слизистой языка и полости рта приводит к увеличению толщины слизистых, поэтому пациенты с гипотирозом часто прикусывают язык и отечные щёки (симптом Строева). Отёк голосовых связок обуславливает низкий и хриплый голос. Лицо одутловато из-за отёка и апатично из-за характерных для гипотироза нарушений психики. Нарушения терморегуляции обусловлены уже упоминавшимся снижением митохондриального окисления и, соответственно, теплопродукцией. Такие больные предъявляют жалобы на повышенную зябкость, похолодание конечностей [40].

Влияние гормонов щитовидной железы на сердце опосредовано транскрипционными и более быстрыми мембранными эффектами. Показано, что тиреоидные гормоны активируют транскрипцию α -тяжёлых цепей миозина. Помимо этого, они оказывают модулирующее влияние на натриевые, кальциевые и калиевые ионные каналы кардиомиоцитов [20]. Даже в отсутствие тиреоидных гормонов их рецепторы пребывают в активированном состоянии, однако в таком случае транскрипция генов прекращается.

Отсутствие тироидного влияния также способно активировать ряд генов кардиомиоцитов, к которым, например, относится ген β -тяжёлых цепей миозина (в данном случае речь идёт о негативной регуляции). Гипотироз вызывает брадикардию, за счёт понижения чувствительности кардиомиоцитов к адренэргическому воздействию. Гипотироидное состояние снижает релаксацию гладкомышечных клеток стенки сосудов, что сопровождается увеличением общего периферического сопротивления сосудов. Ответом на это служит снижение секреции почками ренина, концентрации альдостерона и АДГ в крови, т.е. наблюдается уменьшение ОЦК. Частая анемия в совокупности со снижением ОЦК приводят к уменьшению преднагрузки на левый желудочек и, соответственно, к снижению фракции выброса. Повышение периферического сосудистого сопротивления приводит пациентов с гипотирозом к изолированной диастолической гипертензии [20].

У больных АИТ с исходом в гипотироз описаны многочисленные случаи развития анемии. Наиболее вероятными механизмами её возникновения представляются следующие. Во-первых, тироидные гормоны стимулируют продукцию эритропоэтина почками, а их недостаток приводит к дефициту этого регулятора гемопоэза. Во-вторых, имеются основания утверждать, что гипотироз приводит к истощению запасов железа в организме, а сидеропения является причинным фактором развития железодефицитной анемии. С другой стороны, уровень тироксина и ТТГ прямо коррелируют с уровнем ограничителя всасывания железа – печеночного гормона гепсидина [56]. Пациенты, страдающие гипофункцией щитовидной железы, чаще всего переносят микроцитарную гипохромную анемию лёгкой степени, которая без заместительной терапии левотироксином имеет тенденцию к прогрессированию [29]. Существенную роль в развитии пернициозоподобной анемии у лиц с АИТ играет нередко возникающий (особенно в пожилом возрасте) сопутствующий аутоиммунный гастрит с нарушением продукции фактора Касла [17].

Гиперхолестеринемия, возникающая вследствие гипотироза, способствует формированию абдоминального ожирения. Оно, в свою очередь, обуславливает инсулинорезистентность периферических тканей, нарушение толерантности к глюкозе и, в конечном счёте, СД 2-го типа. Атеросклероз, являющийся при гипотирозе следствием дислипидемии [50], приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ). Таким образом, АИТ потенциально способен вызывать все нарушения, характеризующие метаболический синдром: дислипидемию, абдоминальное ожирение, СД 2-го типа, АГ. Часто наблюдаемая при СД 2-го типа и, возможно, являющаяся его ранним признаком, контрактура Дюпюитрена, будучи проявлением ДСТ, нередко сопровождает АИТ [39].

Снижение уровня тироидных гормонов в крови закономерно (по принципу обратной связи) приводит к возрастанию концентрации в крови ТТГ. Выработка ТТГ аденогипофизом зависит от стимулирующего влияния тиролиберина гипоталамуса. Тиролиберин, как впервые установлено еще в 1971 г., одновременно является пролактолиберином, следовательно, он повышает секрецию пролактина в аденогипофизе. Пролактин представляет собой важный регулятор гомеостаза, сочетающий в себе признаки гормона и аутокоида. Он обладает выраженными липогенетическим, гипергликемическим, иммуностимулирующим действиями, однако основной его функцией служит регуляция нормальной активности женской половой системы. В норме пролактин начинает усиленно вырабатываться в третьем триместре беременности, обеспечивая подготовку материнского организма к грядущей лактации. Он стимулирует пролиферацию и разрастание эпителия молочных желёз, устанавливает в них ритм секреции молозива и молока. Его защитный механизм в отношении материнского организма заключается в исключении повторной беременности на фоне лактации, т.к. это означало бы функциональную перегрузку всех систем и органов [25] .

Патологические эффекты при гиперпролактинемии вследствие гипотироза развиваются вне беременности и лактации, они возникают даже у

детей и мужчин, для которых эти два состояния в принципе не характерны. Влияние гиперпролактинемии на женский организм многогранно. В частности, происходит гиперплазия эпителия протоков молочных желез, что приводит к развитию фиброаденоматоза (мастопатии). Клинически она может проявляться мастодинией (болями в молочных железах), галактореей, повышается риск развития мастита. В яичниках нарушаются циклические гормональные процессы, снижается эстрогеновый фон. Матка как орган-мишень эстрогенов и прогестерона обнаруживает нарушения менструального цикла. Эти нарушения проявляются олиго- или аменореей, альгоменореей. У женщин с гипотирозом также описано возрастание вероятности эндометриоза. Всё это в конечном счёте приводит к формированию женского бесплодия. При тяжёлой гиперпролактинемии страдает и внешний вид женщин: увеличивается масса тела, возникает оволосение по мужскому типу, голос становится более низким. Наступление беременности на фоне гиперпролактинемии потенциально приводит к угрозе прерывания беременности, рождению детей с нарушением стрессорной адаптации. При развитии гиперпролактинемии без сомнения сильно страдает мужское здоровье. Гиперплазия грудных желёз приводит у них к гинекомастии с возможной галактореей. Изменение гормонального фона вызывает у мужчин снижение потенции, которое ещё более усиливается вследствие психологических причин, а в запущенных случаях также грозит мужским бесплодием. Кроме того, пролактин как мощный стимулятор аутоиммунитета (на уровне как лимфоцитарных, так и связанных с антигенпредставляющими клетками звеньев) способен поддерживать аутоиммунные заболевания (в частности, АИТ), индуцировать их прогрессию и предрасполагать к вовлечению в аутоагрессию новых органов [25].

Пациенты, страдающие гипотирозом в исходе АИТ, часто предъявляют жалобы на изменения в сфере высшей нервной деятельности: пониженное настроение, тоску, снижение волевых способностей, сонливость, нарушение памяти, разнообразные фобии [34]. Механизмы формирования

таких нарушений психики до конца не ясны. Возможно, причина заключается в гипокальциемии, которая регистрируется у большинства гипотиреоидных больных. Сама гипокальциемия может быть вызвана у пациентов с АИТ вовлечением в аутоиммунный процесс околощитовидных желёз, что приводит к наслоению гипопаратироза на гипотироз. Помимо гипокальциемии, патологическое действие на головной мозг при АИТ может оказывать дисфункция микроглии. Так, в эксперименте при АИТ-индуцированном гипотирозе было продемонстрировано снижение фагоцитарной активности микроглиальных клеток [19]. Данное обстоятельство приводит к чрезмерно долгому течению воспалительного процесса в ЦНС, которое характерно для нейродегенеративных заболеваний. Установлено, что пациенты с гипотирозом имеют повышенное содержание в крови нейрон-специфической енолазы (NSE). Возрастание концентрации этого фермента характерно в первую очередь именно для воспалительных и нейродегенеративных процессов ЦНС, а также периферической невропатии. При этом уровень енолазы выше у больных с явным гипотирозом, что может свидетельствовать о более тяжёлом течении у них психических нарушений, характерных для АИТ [47]. Терминальная стадия АИТ-связанных психических нарушений представляет собой новую нозологическую форму – энцефалопатию Хасимото, для которой характерны признаки мозговой гипоксии, судорожные припадки, повышение концентрации белка, аутоантител к нейрон-специфической енолазе и даже антищитовидных аутоантител в ликворе [15].

1.5. Тромбоцитарный гемостаз у пациентов с АИТ.

Аутоиммунные тиропатии – полиорганные аутоаллергические заболевания. Поражение аутоантителами экстращитовидных мишеней при них – не редкость, а правило [43, 48]. АИТ, являясь системным аутоиммунным заболеванием, сопровождается появлением циркулирующих в крови аутоантител к щитовидной железе. Его маркерами, определяемыми с помощью

ИФА, являются антитела к тироглобулину (АТ к ТГ) и антитела к тиропероксидазе (АТ к ТПО). Можно допустить, что в организме больного АИТ человека, присутствуют антитела не только к тироидным антигенам (многие из которых не уникальны для тироцитов), но и к тромбоцитам и другим клеткам крови, или что АТ к ТГ и/или АТ к ТПО способны поражать также и клетки крови. В таком случае вполне закономерно полагать, что у больных с первичным гипотирозом вследствие АИТ, будет наблюдаться снижение количества циркулирующих тромбоцитов. Действительно, имеются данные о структурном сходстве гликопротеинового рецептора на мембране тромбоцитов GPIIb/IIIa с белком тироцитов TAPR, который служит мишенью для анти tiroидных антител [62].

Описано наблюдение тромбоцитопении у беременных с гипотирозом вследствие АИТ [18]. В результате такой гемостазопатии беременность осложнялась привычным невынашиванием, носовыми и десневыми кровотечениями, геморрагическим синдромом в родах. Также у исследованных пациенток наблюдалась коагулопатия вследствие увеличения циркуляции волчаночного антикоагулянта (представленного, как известно, аутоантителами), что потенцировало эффект тромбоцитопении и требовало большего медицинского контроля системы гемостаза. Случай панцитопении на фоне гипотироза был описан Н. Shaaban et al. [65], однако пациентка, помимо АИТ, страдала и первичной надпочечниковой недостаточностью, что затрудняло выделение первопричины имевшейся у ней панцитопении. Всё же необходимо отметить, что терапия левотироксином и дексаметазоном привела у данной пациентки к восстановлению нормального количества тромбоцитов и других клеток крови.

Помимо влияния на количество тромбоцитов гипотироза вследствие АИТ, следует учитывать возможное влияние дефицита тироидных гормонов на их функциональную активность. Так, было продемонстрировано снижение функциональной активности тромбоцитов, выявляемой при проведении ряда проб [16]. В этих пробах у больных с гипотирозом, по срав-

нению с контрольной группой, наблюдалось снижение максимальной агрегации тромбоцитов после индукции ристоцетином (ристомицином). Кроме того, индукция агрегации коллагеном выявляла задержку времени у пациентов с пониженной функцией щитовидной железы. В качестве патогенетического механизма дисфункции кровяных пластинок рассматривалось снижение уровня фактора фон Виллебранда при гипотиреоидных состояниях. При этом нарушалось нормальное взаимодействие тромбоцитов на мембранном уровне, что служило причиной увеличения длительности кровотечения. Заместительная терапия левотироксином способствовала нормализации концентраций фактора фон Виллебранда и улучшению тромбоагрегации. Снижение АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных, страдающих гипотирозом в исходе АИТ [59], свидетельствует о значительном влиянии, оказываемом T_3 и T_4 на функцию тромбоцитов. Коррекция гиподисфункции щитовидной железы при помощи заместительной терапии трийодтиронином в течение одной недели способствовала нормализации агрегации тромбоцитов *in vitro*. Как было показано, гипотироз вызывает изменение не только количества тромбоцитов и их функциональные характеристики, но и их объём. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к возрастанию среднего объёма тромбоцитов и к уменьшению ширины их распределения, что характеризует состояние мегакариоцитарного роста как гиперпролиферативное.

Так, I. Cordiano et al. исследовали три группы больных: 1) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и аутоиммунной тромбоцитопенией, 2) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы без тромбоцитопении и 3) с изолированной первичной аутоиммунной тромбоцитопенией. Во всех трёх группах были обнаружены потенциально повреждающие тромбоциты факторы – либо циркулирующие в крови антитромбоцитарные аутоантитела, либо связанные с тромбоцитами аутоантитела класса IgG. Также во всех трёх группах были выявлены аутоантитела к щитовидной железе (к тироглобулину и/или тиропероксидазе). Получен-

ные данные позволили авторам предположить принадлежность больных с аутоиммунным поражением щитовидной железы и тромбоцитов одновременно к одному и тому же гаплотипу HLA [58]. Авторы работы не исключают непосредственного влияния гормонов щитовидной железы на уровень тромбоцитов в крови таким образом, что при болезни Грейвса или АИТ с гипертиризмом наблюдается тромбоцитопения. При этом, поскольку тироидные гормоны не подавляют миелопоэз, решающее значение в возникновении тромбоцитопении у больных с аутоиммунным поражением щитовидной железы отводится антитромбоцитарным аутоантителам. Предлагается объединять аутоиммунную тромбоцитопению и базедову болезнь/тиреодит Хасимото в единый полигландулярный аутоиммунный синдром.

В медицинской литературе приводятся примеры укорочения жизни тромбоцитов у больных с гипертиризмом. Предполагаемый механизм заключается в гиперстимуляции Fc-рецепторов фагоцитов избытком тироидных гормонов, в результате чего органы ретикулоэндотелиальной системы ускоряют элиминацию интактных кровяных пластинок [60]. В опытах на крысах было отмечено сокращение жизни тромбоцитов у особей, получавших экзогенный T_3 , по сравнению с контрольной группой [62]. Переливание тромбоцитов в кровь гипотироидного реципиента от эутиреоидной особи также приводило к сокращению длительности существования тромбоцитов. О преимущественном влиянии именно гормонов щитовидной железы (а не системно действующих аутоантител) может свидетельствовать описание панцитопении у пациентки с тиротоксикозом на фоне неаутоиммунного заболевания: многоузлового зоба [61]. Авторы данного описания указывают на возможность токсического эффекта тироидных гормонов на стволовые клетки ККМ и предлагают в случае идиопатической панцитопении обязательно проводить лабораторное исследование пациентов для исключения гипертириоза. В другом исследовании [57] приводится пример успешного достижения ремиссии тромбоцитопении у пациентки,

страдающей гипертирозом на фоне базедовой болезни, в результате получения комбинированной терапии преднизолоном и тиростатиком метимазолом, в то время как лечение только преднизолоном для нормализации количества тромбоцитов оказалось недостаточным.

Схожий взгляд на патогенетическую общность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и тромбоцитопении демонстрируют Ю. И. Строев и Л. П. Чурилов. В работе [67] они освещают собственное проспективное исследование влияния тироидных гормонов на процесс старения. В группе людей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой на фоне гипотироза, проводилась заместительная терапия тироксином. Его эффект сравнивается по силе с иммуносупрессивным действием преднизолона, позволяющим успешно лечить тромбоцитопеническую пурпуру, но обладающим побочными эффектами. Тироксин, уменьшающий количество антитромбоцитарных антител и нормализующий уровень кровяных пластинок, но лишённый недостатков кортикостероидной терапии, представляется важным средством выбора для лечения аутоиммунной тромбоцитопении. Также описано появление антитромбоцитарных аутоантител у больных АИТ с гипотирозом [49]. Накопление в организме антитромбоцитарных аутоантител объясняется замедлением апоптоза аутореактивных лимфоцитов на фоне гипотироза с продукцией ими аутоантител [63]. С другой стороны, можно предположить, что циркулирующие при АИТ аутоантитела способны оказывать стимулирующее действие на пролиферацию клеток-предшественниц в костном мозге или на отшнуровку от мегакариоцитов молодых тромбоцитов. В таком случае в периферической крови будет наблюдаться обратная картина – тромбоцитоз. Тромбоцитоз, кроме того, может быть обусловлен компенсаторным механизмом при развивающейся тромбоцитопении. Тромбоцитоз при АИТ с гипотирозом был описан Л. В. Андреевой [1]. Согласно приводимым данным, около 20 % лиц, страдающих тиреоидитом Хасимото, имели повышенный уровень тромбоцитов, примерно у того же процента наблюдался эритроцитоз [1].

До 30 % обследованных имели повышенную СОЭ. Гипоальбуминемия сопровождалась гиперглобулинемией преимущественно за счёт α - и γ -фракций. Гипоальбуминемия символизирует снижение синтетической функции печени, что обуславливает, по-видимому, и снижение фактора фон Виллебранда.

Таким образом, на сегодняшний день можно определённо отметить наличие взаимосвязи между патологией щитовидной железы и состоянием тромбоцитарного звена гемостаза. Вместе с тем невозможно достаточно чётко указать вектор и преимущественный механизм влияния гормонов щитовидной железы на продукцию кровяных пластинок. Примеры тромбоцитопении, которые наблюдались как в случае гипофункции щитовидной железы при тиреоидите Хасимото, так и при чрезмерной выработке ею тиреоидных гормонов, отмечаемой при болезни Грейвса–фон Базедова, а также описание тромбоцитоза при гипотирозе вследствие АИТ, исключают однозначное суждение о природе такого взаимодействия. Несомненным является тот факт, что любое отклонение тиреоидных гормонов от широкого физиологического диапазона содержания их в крови оказывает выраженное воздействие на количество и функцию тромбоцитов. При аутоиммунных тиропатиях во взаимодействия тиреоидных гормонов и тромбоцитарного звена гемостаза вмешиваются различные, в том числе – антитромбоцитарные аутоантитела, что делает систему взаимосвязей еще более сложной, а эффекты – неоднозначными. Все это требует дополнительных исследований.

Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования.

2.1. Материал исследования.

В настоящее исследование были включены 280 пациентов в возрасте от 1 до 88 лет, страдающих гипотирозом вследствие АИТ. Клинической базой для наблюдения за пациентами служила «Клиника семейной меди-

цины «БалтМед Гавань» (главный врач – А.Я. Новиков). Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось с 1 марта 2014 года по 30 апреля 2016 года. Среди 280 пациентов 140 обратились на приём к эндокринологу впервые, остальные 140 пациентов были обследованы после лечения левотироксином.

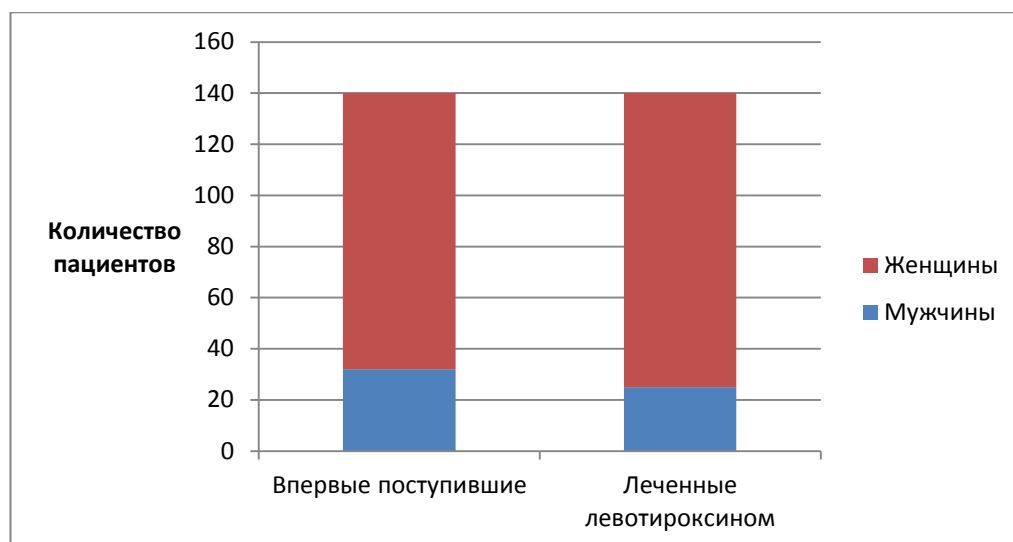


Рис. 1. Характеристика обследованных пациентов с АИТ

Как видно из Рис. 1, группу впервые обратившихся пациентов составили 32 мужчины и 107 женщин. Средний возраст пациентов этой группы составил $37,0 \pm 1,2$ года.

Группа повторно пришедших на приём эндокринолога пациентов состояла из 25 мужчин и 115 женщин. Средний возраст пациентов этой группы – $43,4 \pm 1,7$ года.

Существенных возрастных и половых различий в указанных группах не оказалось.

Кроме того, 13 пациентов (средний возраст – $37,9 \pm 3,4$ года) были исследованы в динамике – до и после лечения левотироксином в адекватных дозах.

Пациенты для исследования отбирались случайным образом, по мере обращения их в клинику. Практически все обратившиеся на приём пациенты имели стигмы дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фе-

нотипа [51]. Все исследования проведены с добровольного информированного согласия пациентов.

2.2. Методы исследования.

Методы исследования включали сбор анамнеза, физикальное обследование, анализ лабораторных и инструментальных данных.

У всех впервые обследованных пациентов обнаруживались различные симптомы гипотироза: зябкость, сонливость, микседематозная отечность, сухость кожи с гиперкератозом, прикусы щек, фестончатый язык, брадикардия и др.

Наиболее частыми жалобами на расстройства гемостаза были носовые кровотечения, кровоточивость после экстракции зуба, обильные месячные, лёгкое образование подкожных геморрагий при ушибах, при внутримышечных и внутривенных инъекциях, при взятии венозной крови.

2.3. Лабораторные и инструментальные исследования.

Все использованные в исследовании лабораторные и инструментальные показатели были получены в лицензированных диагностических центрах Санкт-Петербурга.

С помощью автоанализатора у всех пациентов были исследованы общее количество тромбоцитов и такие их показатели, как ширина распределения, средний объём, коэффициент больших тромбоцитов, тромбокрит.

У 37 пациентов иммунологическим методом были исследованы антитромбоцитарные аутоантитела и их титр. Диагностически значимым считали титр антитромбоцитарных аутоантител не ниже 1:20.

Функция щитовидной железы оценивалась по совокупности анализов, полученных с помощью ИФА. Так, в венозной плазме крови определялось содержание тиротропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св.Т₃), свободного тироксина (св.Т₄), антитироидных аутоантител к

тироглобулину (АТ к ТГ) и к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), пролактина и кортизола.

У всех обследованных пациентов была выполнена ультразвукография (УЗИ) щитовидной железы.

2.4. Статистическая обработка.

Полученные в ходе исследования данные исследований вносились в таблицы Excel для дальнейшей систематизации и обработки. В настоящей работе данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка средней. Вычисление $M \pm m$ производилось с помощью расширения «Анализ данных» для Excel. Представленные в работе диаграммы выполнены при помощи приложений Word и Excel.

Для статистической обработки данных применялись непараметрические методы [10]. Статистически достоверными признавались результаты, соответствовавшие уровню значимости $\alpha=0,05$ и менее.

Сравнение групп пациентов, обратившихся на приём впервые и повторно, проводилось с помощью Т-критерия Манна-Уитни. Для численности групп более двадцати вычислялось значение z_T с поправкой Йейтса, полученные значения сравнивались с критическими для данного объёма выборки.

Выявление корреляции между характеристиками тромбоцитов и показателями тиреоидного статуса организма осуществлялось при помощи коэффициента Спирмена (r_s). При объёме выборки более пятидесяти для значения r_s определялся критерий Стьюдента (t). Полученные значения сравнивались с критическими для коэффициента Спирмена или рассчитанного для него критерия Стьюдента.

Сравнение показателей тромбоцитов до и после лечения выполнено с использованием критерия Уилкоксона (W).

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1. Значение антитромбоцитарных аутоантител.

Системный характер нарушений как клеточного, так и гуморального иммунитета при АИТ может обуславливать появление аутоантител не только к фолликулярным клеткам щитовидной железы, но и к другим тканям и органам. Учитывая характер жалоб, подозрительных на возможное наличие у пациентов патологии тромбоцитарного звена гемостаза, была предпринята попытка изучить значение в развитии этих нарушений антитромбоцитарных аутоантител.

С этой целью у 37 не леченных левотироксином пациентов с АИТ определялись наличие антитромбоцитарных антител и их титр. Среди этих пациентов было 7 мужчин и 30 женщин (Рис. 2).

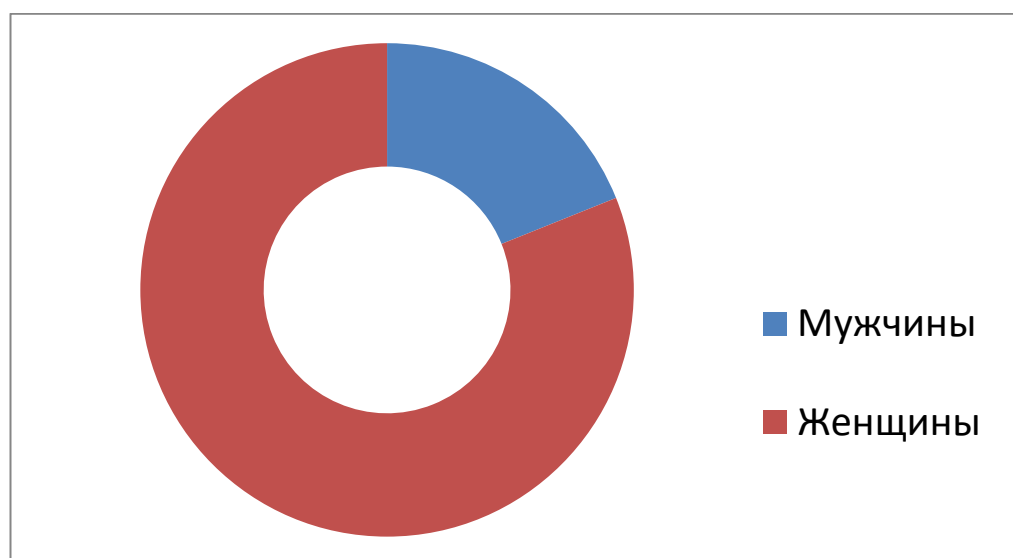


Рис. 2. Половая структура группы носителей антитромбоцитарных аутоантител среди пациентов с АИТ

Оказалось, что подавляющее большинство (95%) не леченных тиреоидными гормонами пациентов с АИТ и гипотирозом имели антитела к кровяным пластинкам.

Как следует из диаграммы (Рис. 3), диагностически значимый титр антител был выявлен у 16% обследованных. Большая часть пациентов с АИТ (79%) имела низкий титр антитромбоцитарных антител 1:10. И лишь у 5% антитела к тромбоцитам совсем не обнаруживались. Это позволяет рассматривать антитромбоцитарные аутоантитела в качестве возможного патогенетического фактора, опосредующего нарушение функции тромбоцитов при АИТ.

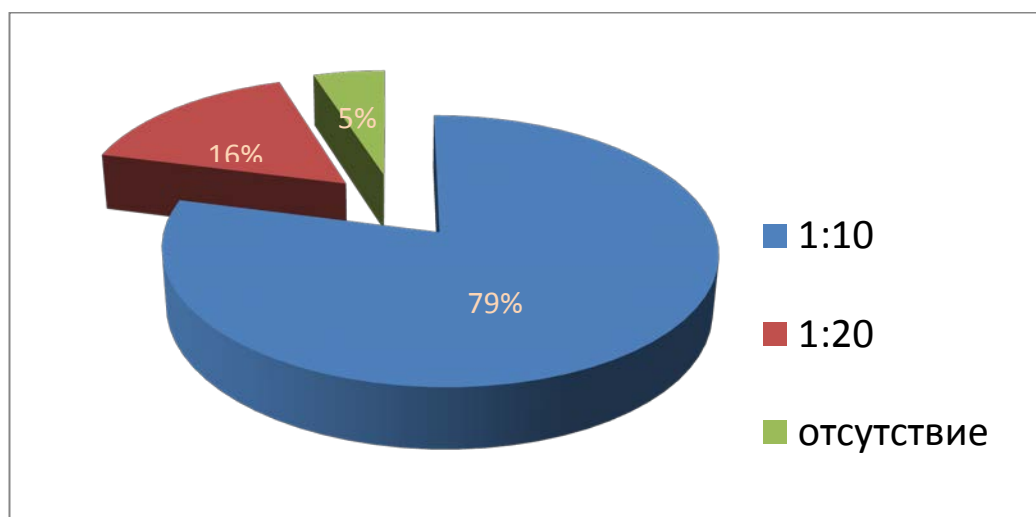


Рис. 3. Титры антитромбоцитарных аутоантител у пациентов с АИТ

После обнаружения антител к нативным кровяным пластинкам необходимо было выявить возможную связь числа тромбоцитов с показателями, характеризующими системную регуляцию организма.



Рис. 4. Корреляция титра антител к тромбоцитам
с возрастом пациентов с АИТ

С помощью коэффициента ранговой корреляции была установлена положительная корреляция титра антитромбоцитарных аутоантител с возрастом (Рис. 4). Корреляция оказалась статистически значимой: $r_s=0,378$ ($n=30$; $\alpha=0,05$).

Из этого следует, что с возрастом увеличивается содержание в крови антитромбоцитарных антител у пациентов с гипотирозом. Это можно объяснить следующим образом.

Известно, что по мере старения человеческого организма иммунная система теряет способность давать адекватный иммунный ответ на возникающие изменения антигенной среды. Подтверждениями этому могут служить большая частота развития опухолевых заболеваний с возрастом, а также зачастую слабый иммунный ответ на типичные инфекционные возбудители в старости [17]. Поскольку продукция аутоантител находится под ауторегуляторными сдерживающими влияниями со стороны самой иммунной системы, можно предположить снижение супрессорной функции этой системы с возрастом, что приводит к персистированию клонов аутоагрессивных лимфоцитов, повреждающих тромбоциты. Увеличение проявлений аутоиммунитета с возрастом неоднократно демонстрировалось

для разных аутоантигенов, а Хью Фьюденберг (1971) даже охарактеризовал аутоаллергию в целом как супрессорный иммунодефицит [48].

Весьма любопытной стала обнаруженная нами у пациентов с АИТ и гипотирозом статистически достоверная корреляция (Рис. 5) между

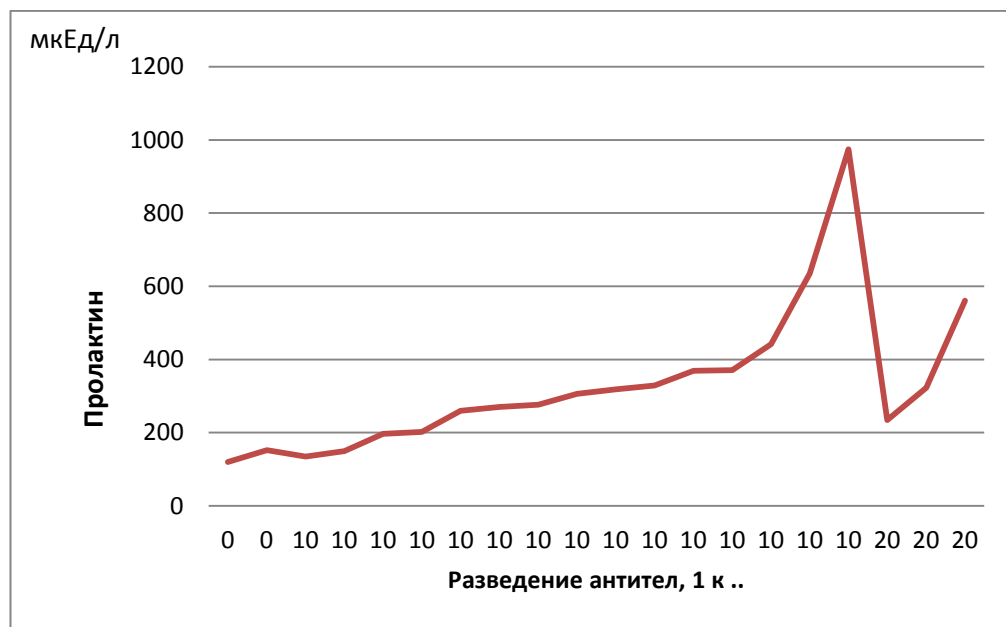


Рис. 5. Корреляция титра антител к тромбоцитам с пролактином у пациентов с АИТ и гипотирозом

титром антитромбоцитарных аутоантител и уровнем пролактина: коэффициент r_s составил 0,505 ($n=20$; $\alpha=0,05$).

Приведённая корреляция вполне укладывается в современную концепцию иммунных нарушений при гипотирозе [35, 51]. При этом синдроме дефицит тироидных гормонов по длинной петле отрицательной обратной связи усиливает выработку гипоталамусом тиролиберина (пролактолиберина). Последний стимулирует секрецию аденогипофизом пролактина. Данный гормон является также мощным аутокоидом. На возможное влияние пролактина на тромбоцитарные показатели указывали и другие авторы [3].

Согласно гипотезе Л.П. Чурилова и Ю.И. Строева, пролактиновая стимуляция аутоиммунитета индуцирует новый виток аутоиммунной агрессии, создавая порочный круг. Такое усугубление аутоиммунитета ра-

но или поздно может привести к вовлечению в патологический процесс и тромбоцитов. Вполне закономерно, что чем выше уровень пролактина, тем более мощное действие он оказывает на стимуляцию аутоиммунитета и тем выше вероятность образования аутоантител к кровяным пластинкам, а также выше титр антитромбоцитарных аутоантител.

Было важным оценить возможные одновременные изменения титра аутоантител к тромбоцитам и гормональных показателей именно у впервые обратившихся на приём, не леченных пациентов с АИТ и гипотирозом, чтобы исключить корригирующее влияние экзогенных тироидных гормонов. Обнаруженные нами в этой группе обследованных больных закономерности представляют известный интерес.

Так, нами были выявлены статистически достоверные (с уровнями значимости $\alpha=0,02$ и $\alpha=0,05$) положительные корреляции между титром антитромбоцитарных аутоантител и АТ к ТГ или к ТПО ($n=12$ и 13 соответственно). Коэффициенты Спирмена составили для АТ к ТГ $0,719$, для АТ к ТПО – $0,632$. Значительная степень антитироидной агрессии коррелировала с высоким уровнем аутоантител и к тромбоцитам (Рис. 6).

Таким образом, имеется закономерная связь между вовлечением в аутоаллергический процесс как фолликулярных клеток щитовидной железы, так и тромбоцитов. Даже не принимая во внимание данные о структурном сходстве ряда рецепторов тромбоцитов и тироцитов, обнаружен параллелизм вовлечения в патологический процесс при тироидите Хасимото как щитовидной железы, так и кровяных пластинок.

Таким образом, проясняется возможный патогенетический механизм повреждения тромбоцитов при гипотирозе, во всяком случае – его аутоиммунных формах, подкрепляющий мнение об АИТ как о полиорганном заболевании.

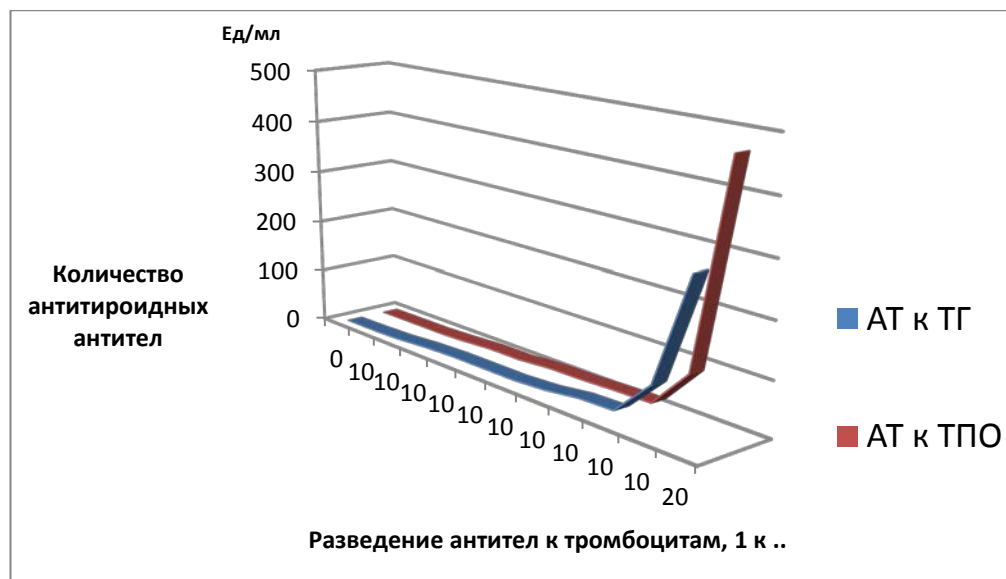


Рис. 6. Корреляция титра антител к тромбоцитам с количеством АТ к ТГ и АТ к ТПО при АИТ с гипотирозом

3.2. Характеристика тромбоцитарных показателей.

Для оценки количественных характеристик тромбоцитов при гипотирозе было выполнено сравнение аналогичных показателей кровяных пластинок между пациентами, впервые обратившимися на приём к врачу, и пациентами, получающими заместительную терапию тиреоидными гормонами.

Сравнение количества тромбоцитов между данными группами показало статистически достоверное различие. Число тромбоцитов у нелеченых пациентов составило $245 \pm 4 \times 10^9/\text{л}$, а у получавших лечение – $275 \pm 6 \times 10^9/\text{л}$. Вычисленное значение z_T для критерия Манна-Уитни равнялось 2,65, что соответствует уровню значимости 0,01 ($n=140$). Следовательно, гипотироз сопровождается у не леченных левотироксином пациентов относительным снижением числа тромбоцитов в единице объема крови, по сравнению с эутирозом (Рис. 7).

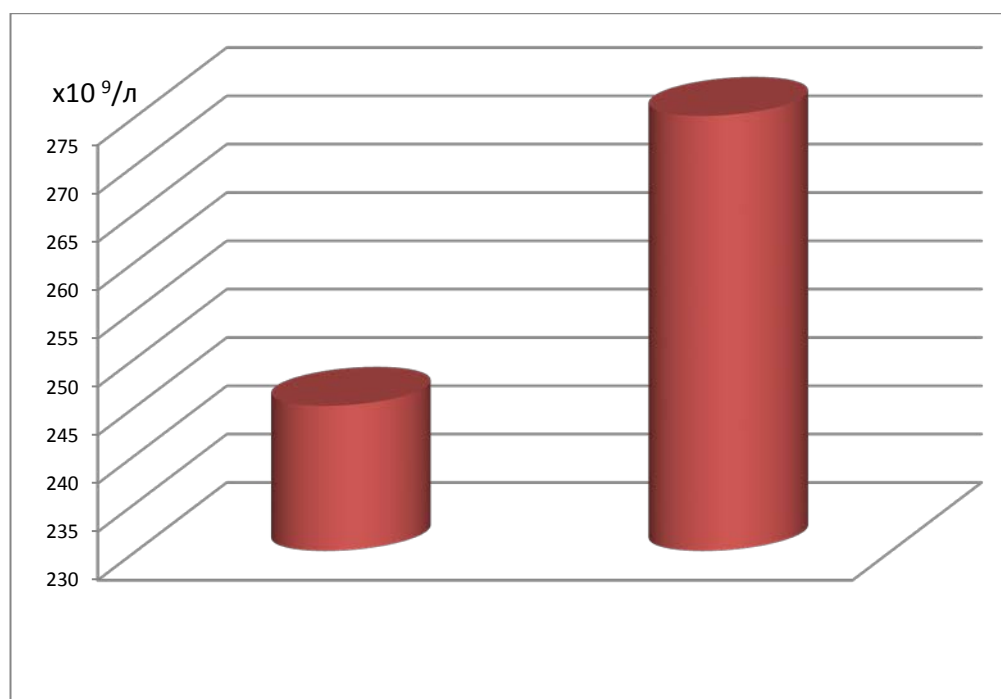


Рис. 7. Сравнение количества тромбоцитов у пациентов с АИТ и гипотирозом, не леченных левотироксином и получавших левотироксин

Причины возникновения этого феномена могут быть различными, однако необходимо выделить две, наиболее важные.

Во-первых, гиподисфункция щитовидной железы оказывает угнетающее действие на тромбоцитопоэз. Нарушается процесс отшнуровки от мегакариоцитов кровяных пластинок, представляющий собой не что иное как abortивный редуцированный апоптозоподобный процесс мегакариоцитов. Контроль со стороны тироидных гормонов над своевременностью осуществления апоптотических процессов в разных клетках (лимфоциты, адренкортикоциты, нейроны) ранее доказан [40, 48, 63]

Во-вторых, выше была показана корреляция между характеристиками антигипотирозного и антитромбоцитарного аутоиммунитета. Циркулирующие при АИТ антитела к тромбоцитам способны связываться с ними и вызывать их разрушение. По-видимому, антителоопосредованный процесс деструкции тромбоцитов закономерно должен приводить к уменьшению их количества.

Далее сравнению были подвергнуты величины ширины распределения тромбоцитов по объёму. Известно, что чем выше ширина распределения тромбоцитов, тем более выражено различие между клетками по объёму. Среднее значение PDW у впервые пришедших на приём пациентов составило $12,9 \pm 0,2$ фл, а у получавших левотироксин – $14,4 \pm 0,2$ фл. (Рис. 8).

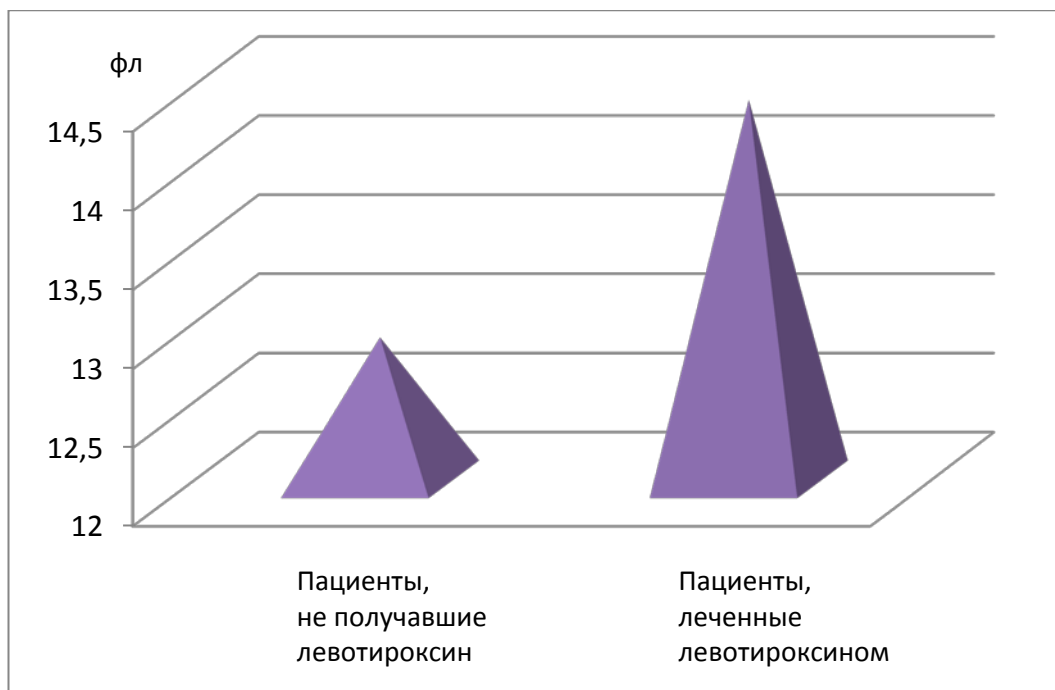


Рис. 8. Сравнение ширины распределения тромбоцитов у леченных и не леченных левотироксином пациентов с АИТ и гипотирозом

При гипотирозе ширина распределения тромбоцитов оказалась суженной. Значение $z_T=4,56$ указывает на статистическую достоверность этого факта ($n=110$; $\alpha=0,001$).

Это могло произойти как при элиминации крупных тромбоцитов, так и малых по размеру пластинок. Если представить, что сужение ширины произошло за счёт малых тромбоцитов, значит при гипотирозе преобладали крупные, т.е более молодые формы. Теоретически такая ситуация могла иметь место, поскольку тиреоидные гормоны стимулируют не только тромбоцитопоез, но и макрофаги РЭС. Последние являются одним из важнейших регуляторов численности тромбоцитов в норме. Снижение стимулирующего влияния T_3 и T_4 на макрофаги могло бы вести к увеличению про-

должительности жизни тромбоцитов, что привело бы к возрастанию удельного веса старых тромбоцитов, а вкупе с угнетением тромбоцитопоза в ККМ означало бы сужение ширины распределения тромбоцитов.

Более достоверную информацию о соотношении молодых и зрелых форм тромбоцитов можно было получить при сравнении их средних объёмов у пациентов с АИТ и гипотирозом до лечения и уже получающих терапию левотироксином.

Сравнение продемонстрировало больший средний объём тромбоцитов у леченых пациентов – $10,6 \pm 0,1$ фл – против $9,7 \pm 0,1$ фл у впервые обратившихся на приём, что указано на Рис. 9.

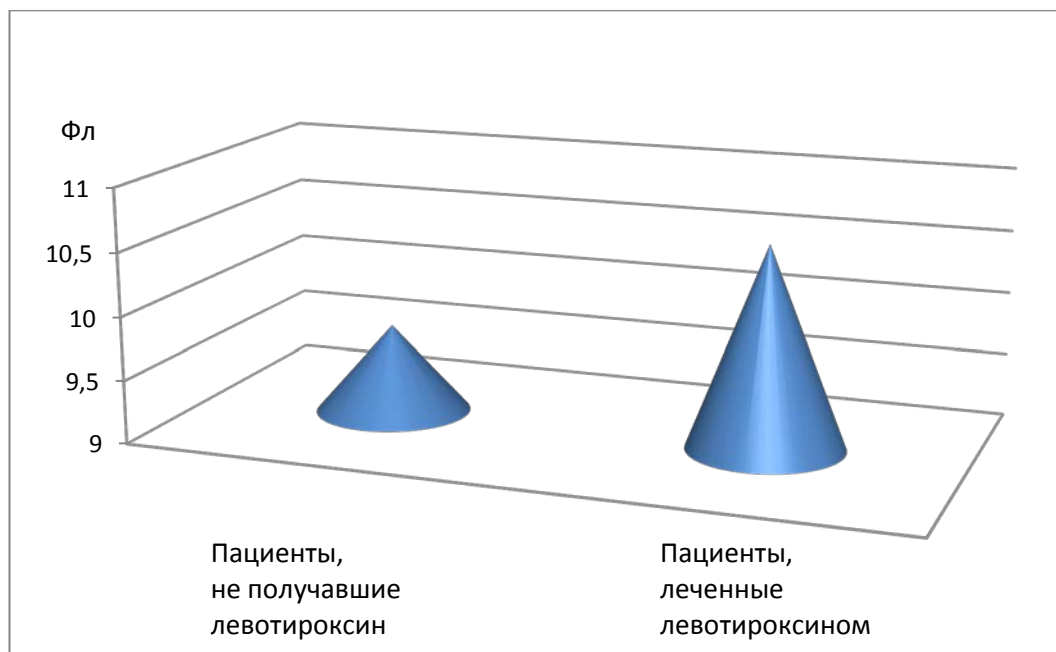


Рис. 9. Сравнение средних объёмов тромбоцитов у пациентов с АИТ и гипотирозом, получавших и не получавших левотироксин

С вероятностью ошибки менее 0,001 можно судить о статистической достоверности различий между двумя этими выборками ($z_T=3,61$; $n=120$). Меньший средний объём тромбоцитов у пациентов без лечения указывает на возрастание в популяции кровяных пластинок малоразмерных (старых) форм.

Более того, проанализировав у леченных левотироксином и не получавших его пациентов ширину распределения тромбоцитов и величину среднего их объёма *in toto*, можно было заметить важную закономерность: и ширина распределения, и средний объём тромбоцитов были статистически достоверно выше у леченых левотироксином пациентов. Данная тенденция однозначно указывает на усиление тромбоцитопоза у пациентов с нормализованным тироидным статусом. При гипотирозе, напротив, происходит угнетение тромбоцитопоза, что, очевидно, играет роль в развитии тромбоцитопении при АИТ с исходом в гипотироз.

Полученные нами данные о коэффициенте больших тромбоцитов подтверждают возможность угнетения продукции кровяных пластинок при гипотирозе (Рис. 10).

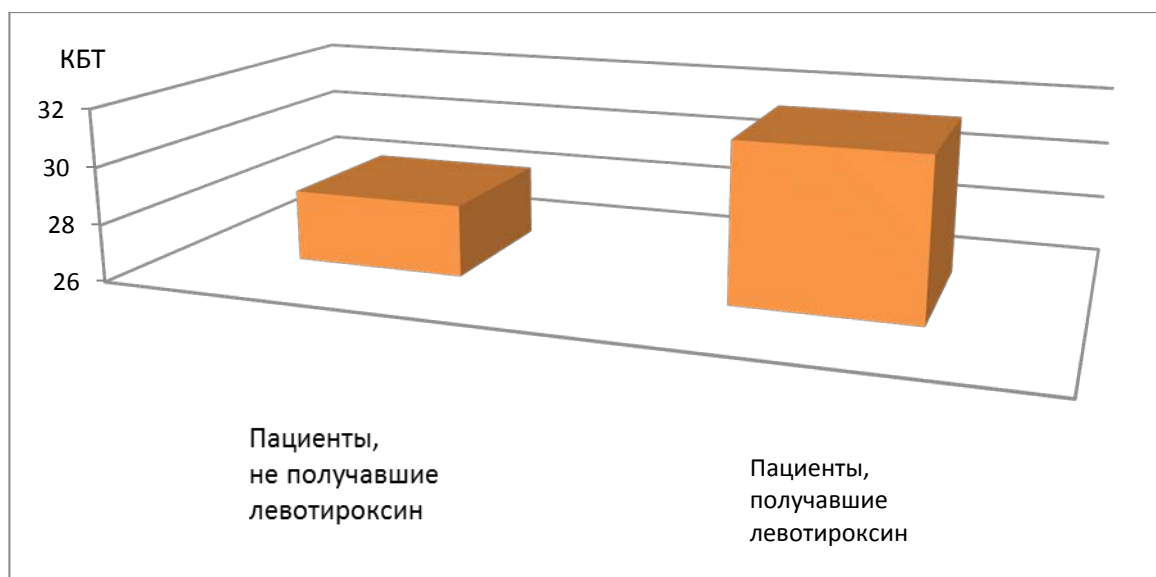


Рис. 10. Показатели коэффициента больших тромбоцитов у пациентов с АИТ и гипотирозом, получавших и не получавших лечение левотироксином

У леченых левотироксином пациентов коэффициент больших тромбоцитов оказался выше ($31,5 \pm 0,8\%$), чем у впервые пришедших на приём пациентов ($28,5 \pm 0,6\%$). Различие статистически достоверно: $z_T = 2,27$ ($n = 80$; $\alpha = 0,05$).

Тромбокрит как интегральный показатель, характеризующий состояние тромбоцитопоза [52], и он также различался в исследованных группах пациентов (рис. 11).

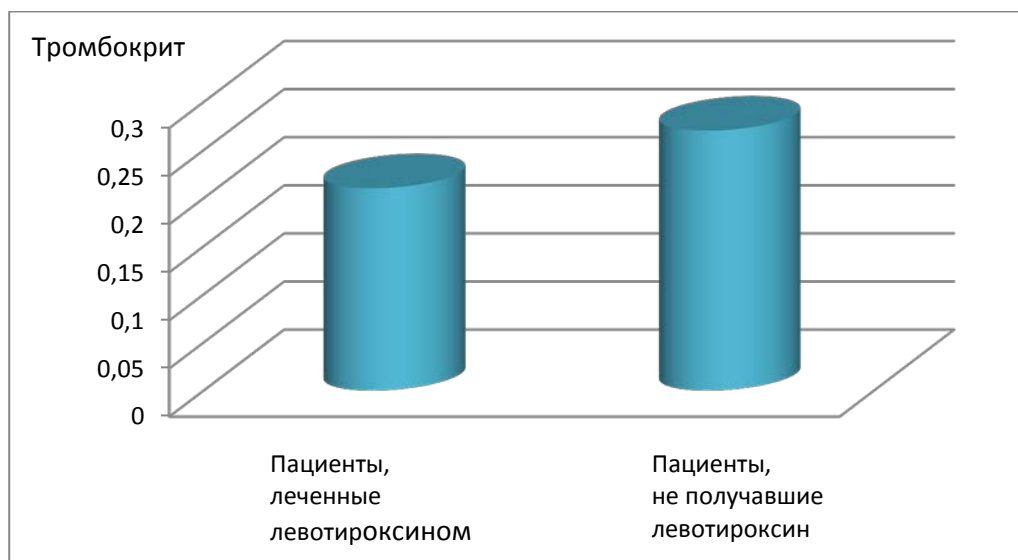


Рис. 11. Показатели тромбокрита у леченных и не леченных левотипроксином пациентов с АИТ и гипотирозом

Значение тромбокрита было ниже у пациентов до лечения левотироксином – $0,21 \pm 0,01$. Леченные пациенты имели более высокие показатели тромбокрита – $0,27 \pm 0,01$: различие статистически достоверно, $\alpha=0,001$ ($z_T=3,38$; $n=60$).

Увеличение тромбокрита у леченных левотироксином пациентов подтверждает возрастание доли молодых тромбоцитов, а также сравнительно большее содержание тромбоцитов после лечения. Справедливость противоположных суждений для гипотироидного состояния вновь указывает на угнетение тромбоцитопоза у нелеченых больных с тироеидитом Хасимото.

Важным было оценить возможное совместное изменение показателей тромбоцитов с характеристиками тироидного статуса. Выявление коэффициентов корреляции было начато с группы впервые обратившихся на приём пациентов.

Между показателем ширины распределения тромбоцитов с одной стороны и уровнями АТ к ТГ и ТПО с другой стороны была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция, что нашло подтверждение на Рис. 12.



Рис. 12. Корреляция между распределением тромбоцитов по ширине, с одной стороны, и уровнем АТ к ТГ и к ТПО, с другой стороны при АИТ с гипотирозом

Коэффициенты Стьюдента для r_s составили в случае корреляции с АТ к ТГ – -2,57 ($n=92$; $\alpha=0,02$), а с АТ к ТПО – -2,56 ($n=96$; $\alpha=0,02$).

Из данных корреляций следует, что по мере нарастания уровня анти-тироидных аутоантител, что в целом сопровождается увеличением тяжести гипотироза [55], распределение тромбоцитов по ширине уменьшалось. Следовательно, в клеточной популяции начинали преобладать пластинки, объём которых мало колеблется вокруг среднего значения.

Помимо этого, было обнаружено сонаправленное изменение величины тромбокрита и уровня свободного T_4 : их корреляция достоверна с уровнем значимости $\alpha=0,05$ ($t=2,16$; $n=61$).

Из полученной закономерности следует, что с увеличением уровня св. T_4 увеличивается количество тромбоцитов и/или тромбоцитопоз в ККМ (Рис. 13).

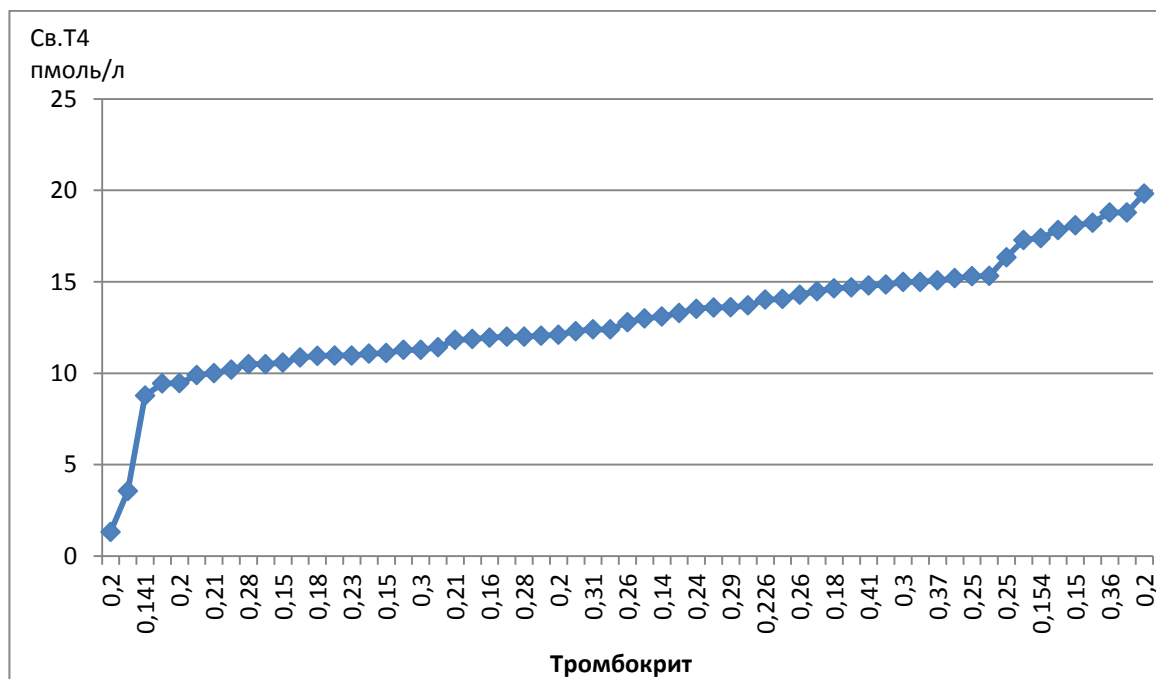


Рис. 13. Корреляция между тромбоцитом и свободным T_4 у пациентов с АИТ и гипотирозом

В предыдущих исследованиях уже сообщалось о положительной корреляции между тромбоцитом и уровнем свободного тироксина [4].

Так, в группе пациентов с АИТ, получавших лечение левотироксином, наблюдалось некоторое отличие корреляционного коэффициента от не леченой группы, что можно объяснить влиянием заместительной терапии.

В группе леченых пациентов между собой коррелировали распределение тромбоцитов по ширине и возраст. Значение $t=2,66$ указывает на статистическую значимость коэффициента Спирмена с уровнем $\alpha=0,01$ ($n=118$).

На рис. 14 продемонстрировано увеличение разброса значений среднего объема тромбоцитов с возрастом у пациентов.

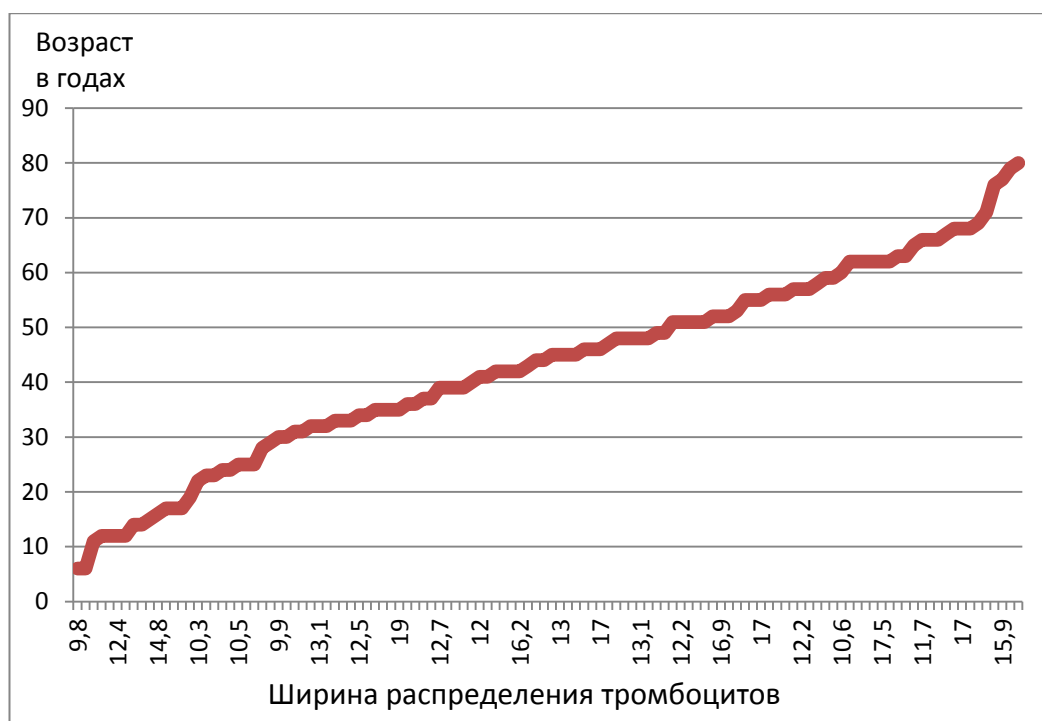


Рис. 14. Корреляция распределения тромбоцитов по объёму с возрастом больных АИТ с гипотирозом

С уровнем значимости $\alpha=0,005$ была получена корреляция между средним объёмом тромбоцитов и уровнем св. T_4 ($t=2,86$; $n=124$). Нарастание среднего объёма тромбоцитов по мере увеличения содержания тиреоидных гормонов в крови (рис. 15) представляется вполне закономерным, так как нормальные значения T_4 , по-видимому, обеспечивают достаточный тромбоцитопоз в костном мозге.

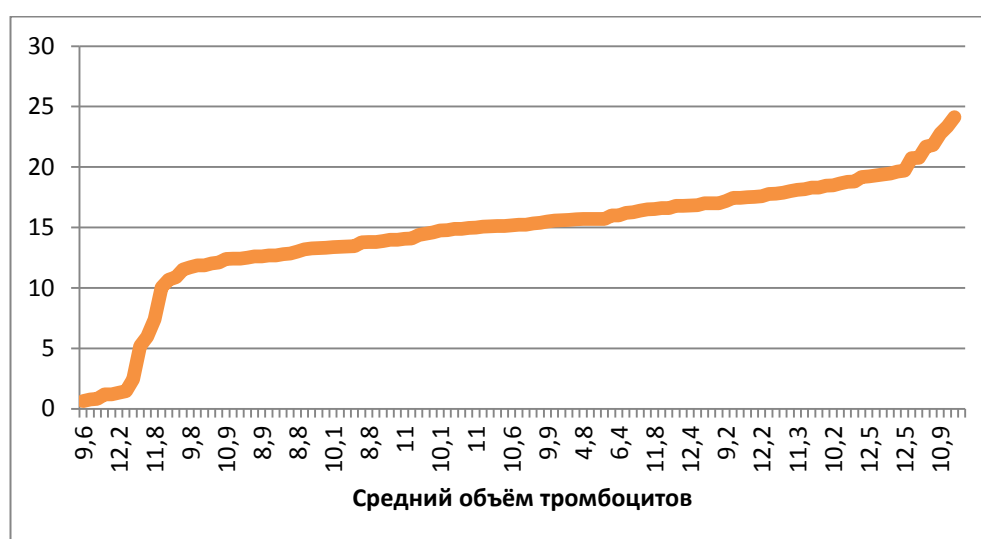


Рис. 15. Корреляция между средним объёмом тромбоцитов

Важная задача настоящей работы – выяснить влияние тироидного статуса на показатели тромбоцитов пациентов с АИТ и гипотирозом. Оптимальным средством для оценки такого влияния представлялось сравнение показателей кровяных пластинок до и после лечения левотироксином. Это позволяло бы оценить не только влияние тироидного статуса на тромбоциты, но и установить значение в нормализации тромбоцитарных показателей лечения экзогенными тироидными гормонами.

Использованный с этой целью критерий Уилкоксона выявил статистически достоверное различие количества тромбоцитов до и после лечения, что нашло отражение на Рис. 16.

Выборка состояла из 13 человек. Полученное значение $W=69$ позволяет с вероятностью ошибки $p<0,022$ утверждать, что количество тромбоцитов до лечения ($242\pm18\times10^9/\text{л}$) статистически достоверно различается с аналогичным показателем после лечения ($266\pm25\times10^9/\text{л}$). Прирост числа тромбоцитов примерно на 10-11% служит позитивным сдвигом. Определяющую роль в таком изменении играет, вероятно, нормализация тромбоцитопоза под влиянием левотироксина, однако нельзя исключить и возможного влияния последнего на антитромбоцитарные антитела, что может приводить к затуханию антитромбоцитарного аутоиммунитета и удлинению жизни тромбоцитов. Нами начат сбор материала для сравнения уровня аутоантител к тромбоцитам до и после лечения, и в дальнейшем, после формирования значимой выборки, результаты этого исследования будут представлены.

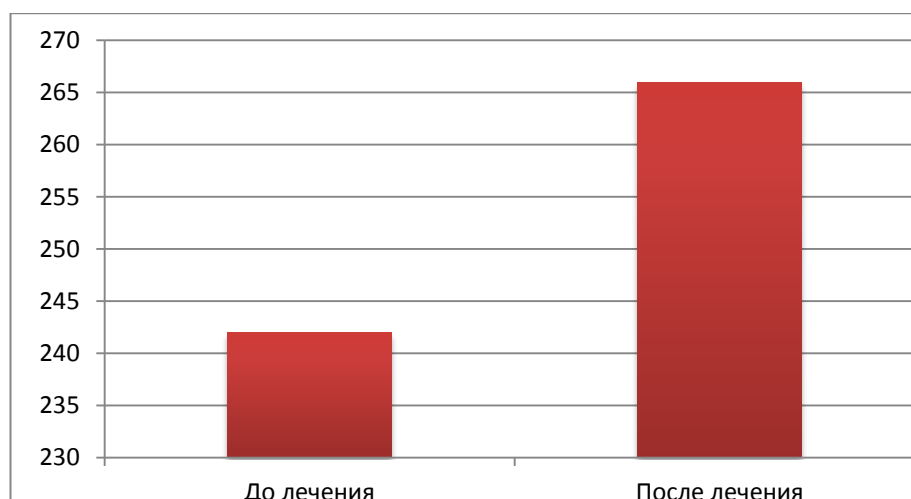


Рис. 16. Различие количества тромбоцитов до и после лечения левотироксином пациентов с АИТ и гипотирозом

Заключение

Тесная корреляция между проявлениями антитромбоцитарного и антитиреоидного аутоиммунитета свидетельствует о глубокой взаимосвязи этих процессов в организме лиц с АИТ Хасимото. Дизрегуляция гормонов щитовидной железы вследствие гипотироза отражается на большинстве систем и органов, не исключая тромбопоэз. Гипотироз обуславливает тромбоцитопению. Следовательно получены дополнительные свидетельства о том, что АИТ – полиорганное аутоиммунное заболевание.

Выявленные закономерности, описывающие изменения тромбоцитарного гемостаза при гипотирозе помогут оптимально подойти к курации больных АИТ с тромбоцитопатиями.

Результаты проведённой работы могут обрести методологическое значение и быть полезными в лечении тиреоидита Хасимото и связанных с ним осложнений. Исследования проблемы состояния тромбоцитарного звена гемостаза при гипотирозе вследствие АИТ следует дополнить изучением качественных изменений тромбоцитов и реологических свойств крови при этом заболевании.

Принимая во внимание полученные данные о влиянии при АИТ уровня пролактина на тромбоциты, целесообразно провести исследования

тромбоцитарного звена гемостаза при выраженных гиперпролактинемиях, в частности, при микроаденомах гипофиза (пролактиномах). Это поможет установить возможное самостоятельное влияние пролактина на антитромбоцитарный аутоиммунитет и количество кровяных пластинок, что важно для репродуктологии.

Наши наблюдения и данные, полученные ранее на кафедре патологии СПбГУ, показали [3, 4, 67] что в ряде случаев назначение тироидных гормонов позволяло у пациентов с АИТ отказаться от терапии глюкокортикоидами угрожающих жизни сопутствующих аутоиммунных тромбоцитопений.

Учитывая повсеместную высокую частоту АИТ и возникающую в этом случае реальную вероятность коморбидности АИТ с так называемой «идиопатической тромбоцитопенической пурпурой», следует у всех пациентов с подобной тромбоцитопенией исследовать функциональное состояние щитовидной железы.

Выводы

1. Гипотироз, развивающийся вследствие АИТ, нередко сочетается с нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза. Гипотирозидным пациентам рекомендуется обязательное гематологическое обследование с целью выявления патологии тромбоцитов.
2. Очевидно, ведущим патогенетическим механизмом тромбоцитопении и патологии тромбоцитов при гипотирозе в исходе АИТ является формирование антитромбоцитарных аутоантител.
3. Аутоиммунная патология тромбоцитов при гипотирозе нарастает с возрастом.
4. Закономерная гиперпролактинемия при АИТ, осложненном гипотирозом, усиливает напряженность антитромбоцитарного аутоиммунитета.

5. При АИТ степень выраженности антитромбоцитарного аутоиммунитета тесно связана с тяжестью аутоиммунного повреждения щитовидной железы.
6. Дефицит тироидных гормонов у пациентов с АИТ и гипотирозом угнетает тромбоцитопозз.
7. Заместительная и иммуномодулирующая терапия левотироксином гипотироидных пациентов с АИТ способствует нормализации тироидного статуса, а также количества и качества тромбоцитов. Лечение левотироксином способно корригировать тромбоцитопению, сопутствующую гипотирозу, без приёма глюкокортикостероидов.
8. Всем пациентам с тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями необходимо исследовать функцию щитовидной железы и выполнять ультрасонографию в целях раннего выявления у них АИТ и патогенетического лечения расстройств тромбоцитарного гемостаза с помощью синтетических гормонов щитовидной железы помимо или совместно с назначением глюкокортикоидов.

Список литературы

1. Андреева Л. В. Лабораторная характеристика аутоиммунного тироидита // Материалы научной конференции студентов «Студенческая наука-2001» в 2-х частях. СПб., 2001. С. 23.
2. Баранов Д. З. Патогенез тромбоцитопатий у больных аутоиммунным тироидитом Хасимото // Материалы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». СПб., 2016. С. 55–56.
3. Баранов Д. З., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных аутоиммунным тироидитом с гипотирозом // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. Т. 10, часть 2. С. 542–552.

4. Баранов Д. З., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Тромбоцитарные показатели у гипотиреоидных больных аутоиммунным тиреоидитом, леченных и не леченных левотироксином© // Клиническая патофизиология. 2015. Т. 21, № 4. С. 34–41.
5. Бахтин В.А., Янченко В.А. Заболевания щитовидной железы: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Сост. В.А. Бахтин, В.А.Янченко. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2010. 93 с.
6. Богданов А. Н., Тыренко В. В., Носков Я. А. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике // Вестник российской Военно-медицинской академии. 2014. № 2 (46). С. 44–50.
7. Вашкинель В. К., Петров М. Н. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека. Л.: Наука, 1982. 88 с.
8. Воронина Е. Н., Филипенко М. Л., Сергеевичев Д. С. и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 3. С. 553–564.
9. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, 2013. С. 81–104.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
12. Дёмина И. А., Кумскова М. А., Пантелеев М. А. Тромбоцитопатии // Российский журнал детской онкологии и гематологии. 2015: № 1. С. 54–60.
13. Джикаев Г. Д. Морфологические критерии активности аутоиммунного тиреоидита // Вестник молодого учёного. 2012. № 1. С. 21–23.
14. Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза, М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. 227 с.

- 15.Дорофейкова М.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и мозг: к 100-летию открытия болезни Хасимото. //Вестник Санкт-Петербургского университета. 2012. Сер. 11, вып. 3. С. 3–17.
- 16.Егорова Е. Н., Иванов А. М., Харитонов М. А., Вавилова Т. В. Функция тромбоцитов у больных с гипотиреозом // Клинические исследования. 2013. № 4 (49). С. 64–69.
- 17.Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. Книга 1-я (Учебник для студентов медицинских ВУЗов). Изд-е 2-е, дополн. и переработ. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 507 с.
- 18.Зильбер Н. А., Башмакова Н. В., Дерябина Е. Г. Изучение аутоиммунной тромбофилии у беременных с гипотиреозом различного генеза // Перинатология. 2008. № 12 (52). С. 20–24.
- 19.Калашникова А. В., Муджигова О. М., Нода М. и др. Роль аутоакоидов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. Сер. 11, вып. 4. С. 5–16.
- 20.Карась А. С., Обрезан А. Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органные аспекты (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. 2009. Сер. 11, вып. 4. С. 28–35.
- 21.Кучинская Э. А., Шаврова Е. Н., Воронцова Т. В. Использование тимогена в комплексе с L-тироксинами для лечения детей больных аутоиммунным тиреоидитом Хашимото // Здоровоохранение Белоруссии. 2000. № 2. С. 5–10.
- 22.Литвинов Р. И. Современные ингибиторы функции тромбоцитов // Казанский медицинский журнал. 2004. Т. 85, № 2. С. 125–134.
- 23.Лукьянчиков В. С. Аутоиммунный тиреоидит. Связь с тиреоидными и неэндокринными метаплазиями // РМЖ. 2013. № 12. С. 657–659.
- 24.Ляшенко Е. А. Современные представления об аутоиммунной патологии щитовидной железы (обзор литературы) // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 4 (34). С. 37–46.

25. Максимова А. В., Пинигина Ю. И., Строев Ю. И. и др. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011. № 2 (24). С. 122–130.
26. Мануйлова Ю. А., Фадеев В. В. Гипотиреоз: типичные ошибки в практике врача-интерниста // Терапия. 2015. № 4 (4). С. 63–70.
27. Масчан А. А., Румянцев А. Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры // Онкогематология. 2009. № 1. С. 51–56.
28. Минеева Н. В., Кробинец И. И., Блинов М. Н. и др. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы) // Онкогематология. 2013. № 3. С. 60–68.
29. Некрасова Т. А., Стронгин Л. Г., Леденцова О. В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотирозе и их динамика в процессе заместительной терапии // Клиническая медицина. 2013. № 9. С. 29–33.
30. Ожегов А. М. Тромбоцитопатии у детей // Педиатрия. 2007. № 5 (24). С. 18–20.
31. Осиков М. В., Ахматов В. Ю., Кривожикина Л. В. К патогенезу дисфункции тромбоцитов при уремической интоксикации // Урология. Нефрология. 2007. № 9 (37). С. 83–87.
32. Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Тромбоциты и гемостаз // Онкогематология. 2014. № 2. С. 65–73.
33. Смирнов В. В., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Патогенетические особенности дисплазий соединительной ткани и тиропатии у лиц, подвергшихся действию неблагоприятных факторов в зоне аварии на ЧАЭС / «Чернобыль 30 лет спустя» // Материалы Международной научно-практической конференции, 7 и 8 апреля 2016 г., Санкт-Петербург. СПб.: ООО «ЛИНИСТ», 2016. С. 231–233.

- 34.Соболевская П. А., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Синдром гипокальциемии во врачебной практике // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. Т. 10, часть 2. С. 624–633.
- 35.Строев Ю. И., Каминова О. М., Сердюк И. Ю. и др. Иммуноэндокринные взаимодействия при острых и хронических заболеваниях как проявление типового конфликта системной и местной регуляции // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 3, ч. 2 (59). С. 230–232.
- 36.Строев Ю. И., Утехин В. И., Файтельсон В. И., Чурилов Л. П. Тромбоцитарное звено гемостаза при сахарном диабете // Клиническая патофизиология. 2014. т. 21. №4. С. 41–49.
- 37.Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит и желчнокаменная болезнь (к 100-летию открытия болезни Хасимото) / Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения // Труды 7-й Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием. СПб. 2012. Т.7, в 2-х частях. С. 493–500.
- 38.Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Йод и интеллектуальный потенциал России // Медицина XXI век. 2005. № 1 (1). С. 14–21.
- 39.Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Кожные стрии: новые представления о патогенезе и диагностической значимости старого симптома // Медицина XXI век. 2008. № 2 (11). С. 50–55.
- 40.Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Самый тяжелый элемент жизни (к 200-летию открытия йода) // Биосфера. 2012. Т. 4. № 3. С. 313–342.
- 41.Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Сто лет единственной научной статьи Хакару Хасимото, обессмертившей своего автора // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2012. № 2 (28). С. 167–170.
- 42.Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Щитовидная железа и климат (клинико-патофизиологические размышления) // Медицина XXI век. 2007. № 8 (9). С. 72–78.
- 43.Строев Ю.И., Чурилов Л.П. (под ред. А.Ш. Зайчика). Эндокринология

- подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. С. 199–210.
44. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю. О возможности трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода в метаболический кардиоваскулярный X-синдром // Бюллетень научно-иссл. института кардиологии им. В.А. Алмазова. 2004. Том II, №1. С. 229.
45. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Яковенко А.О., Мещерякова А.В. Аутоантитела при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) / V Международный симпозиум “Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии” // Тезисы докладов. 2015 . С. 133–134.
46. Уразова О. И., Кравец Е. Б., Новицкий В. В. и др. Особенности окислительного метаболизма лимфоцитов крови у больных аутоиммунными тиреопатиями // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 6. С. 35–38.
47. Цыбиков Н. Н., Зуева А. А., Жигжитова Е. Б. и др. Уровень нейроспецифической енолазы и аутоантител к ней в сыворотке крови при аутоиммунных тиреопатиях // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 1-2. С. 147–150.
48. Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Изд-е 5-е. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. С. 255–264.
49. Чурилов Л. П., Ница Н. А. Лейкоцитарная формула при эндокринопатиях // Медицина XXI век. 2009. № 1 (14). С. 54–59.
50. Чурилов Л. П., Строев Ю. И. К столетию двух великих взаимосвязанных патофизиологических открытий // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 3, ч. 2 (59). С. 276–281.
51. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Смирнов В. В. и др. Аутоиммунный тиреоидит – актуальная проблема современной эндокринологии // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2006. Сер. 11, вып. 2. С. 3–25.
52. Чурилов Л.П., Утехин В.И. Патофизиология гемостаза и антигемостаза / Практикум по экспериментальной патологии. Применение инновационных технологий в экспериментальной и клинической патофизиологии. Учебно-методическое пособие для студентов медицинского факультета

- (под ред. Л.П. Чурилова), СПб.: Левша, 2008. С. 249–268.
53. Шилин Д.Е. Антитиреоидные антитела и тиреоглобулин в диагностике и контроле терапии патологии щитовидной железы: Пособие для эндокринологов / РМАПО. М.: 1998. 21 с.
54. Яблоков А.В., Нестеренко В.Б., Нестеренко А.В., Преображенская Н.Е. ЧЕРНОБЫЛЬ: последствия Катастрофы для человека и природы. Киев: Универсарийум, 2011. 592 с.
55. Яковенко А.О., Мещерякова А.В. Зависимость функционального состояния щитовидной железы от титра антитиреоидных аутоантител при тиреоидите Хасимото / Мечниковские чтения – 2015 // Материалы 88-й конференции студенческого научного общества. СПб.: Изд-во СЗГМУ, 2015. С. 217.
56. Al-Hakeim H.K. et al. Correlation of hepcidin level with insulin resistance and endocrine glands function in major thalassemia // Adv. Clin. Exptl Med. 2015. 24(1): 69–78.
57. Baldane S., Ipekci S.H., Kebapcilar L. Immunosuppressive treatment for immune thrombocytopenia which masked Graves' disease. J Family Med Prim Care. 2015. 4(2): 276–277.
58. Cordiano I., Betterle C., Spadaccino C.A., Soini B., Girolami A., Fabris F. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? Clin Exp Immunol. 1998. 113(3): 373–378.
59. Ford H.C., Carter J.M. Haemostasis in hypothyroidism. Postgrad Med J. 1990. 66: 280–284.
60. Gill H., Hwang Y., Tse E. Primary immune thrombocytopenia responding to antithyroid treatment in a patient with Graves' disease. Ann Hematol. 2011. 90(2): 223–224.
61. Jha P., Singh Y.P., Ghimire B., Jha B.K. Pancytopenia in a surgical patient, a rare presentation of hyperthyroidism. BMC Surg. 2014. 14: 108.
62. Marta G.N., de Campos F.P.F. Immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease: a controversial overlap. Autops Case Rep. 2015. 5(2): 45–

- 48.
- 63.Means J.H. et al. The coexistence of mixedema and pernicious anemia. New.Engl. J. 1931. 204: 243.
- 64.Mihara S. et al. Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. 84(4): 1378–85.
- 65.Shaaban H., Modi T., Modi Y., Sidhom I.W. Hematologic Recovery of Pancytopenia after Treatment of Hashimoto's Thyroiditis and Primary Adrenal Insufficiency. N Am J Med Sci. 2013. 5(3): 253–254.
- 66.Stern B., Altschule M.D. Hematological studies in hypothyroidism following total thyroidectomy. J. Clin. Invest. 1936. 15: 633–641.
- 67.Stroev Yu. I., Churilov L. P. Autoimmunity thyroid function and aging: New aspect of understanding. Japanese Journal of Pathophysiology. 2008. 17. No. 2: 35.

Опубликованные научные работы по теме ВКР

1. Баранов Д. З. Патогенез тромбоцитопатий у больных аутоиммунным тиреоидитом Хасимото // Материалы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». СПб., 2016. С. 55–56.
2. Баранов Д. З., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотирозом // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. Т. 10, часть 2. С. 542–552.
3. Баранов Д. З., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Тромбоцитарные показатели у гипотиреоидных больных аутоиммунным тиреоидитом, леченных и не леченных левотироксином© // Клиническая патофизиология. 2015. № 4. С. 34–41.
4. Диплом III степени за лучший устный доклад медико-биологической тематики на XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» на тему «Патогенез тромбоцитопатий у больных аутоиммунным тиреоидитом Хасимото».

Министерство образования и науки РФ
Министерство здравоохранения РФ
Законодательное Собрание Санкт-Петербурга
Петровская академия наук и искусств
Национальная медицинская палата
Всероссийский научно-исследовательский институт растениеводства им. Н.И. Вавилова
Агрофизический научно-исследовательский институт Россельхозакадемии
Национальный государственный университет физической культуры,
здоровья и спорта им. П. Ф. Лесгафта
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

«ЗДОРОВЬЕ – ОСНОВА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ»

**ТРУДЫХ ВСЕРОССИЙСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

Том 10, часть 2

19 – 21 ноября 2015 г.

Санкт-Петербург
2015

УДК: 616.155.294

Д.З. Баранов, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов

**СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ С ГИПОТИРОЗОМ⁵**

*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, elpach@mail.ru*

Периферическая кровь давно служила объектом исследования при ряде эндокринных заболеваний, в частности, при сахарном диабете (СД), при патологии щитовидной железы. Было установлено, что при микседеме часто встречается микроцитарная либо макроцитарная анемия, и что гипотироз и злокачественное мегалобластическое малокровие нередко сочетаются [17], причем отмечаются абсолютный и относительный лимфоцитоз.

Еще в 1936 г. была опубликована статья [19] с данными об отсутствии при гипотирозе существенных изменений количества тромбоцитов в единице объема крови. Это, по-видимому, и послужило причиной снижения интереса к изучению состояния тромбоцитарного звена гемостаза при патологии щитовидной железы, что подтверждается сравнительно небольшим числом публикаций по этой проблеме вплоть до настоящего времени. В последующие годы обнаружили, что гипотирозу, помимо изменений эритронов, свойственны и нарушения со стороны тромбоцитов: их адгезивно-агрегационная функция снижается, хотя количество остается в нормальных пределах [12]. Во второй половине XX века благодаря открытиям в области гемостазиологии (агрегация тромбоцитов, тромбоэластография и др.) интерес к изучению периферической крови при эндокринопатиях, в частности, при патологии щитовидной железы возрос [1, 2, 4, 11, 16].

В последние десятилетия наметились бурный рост пораженности аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото и его «омоложение». Конечной стадией развития АИТ является гипотироз, которому свойственны нарушения всех видов обмена, что приводит к дислипидемии, атеросклерозу, снижению интел-

⁵ D. Z. Baranov, Y. I. Stroeve, L. P. Churilov Platelets' condition in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism / St. Petersburg State University, St. Petersburg, elpach@mail.ru

лекта и преждевременному старению организма. Наши исследования [9] показали, что более чем у половины лиц с АИТ развивается метаболический синдром, в структуру которого, наряду с ожирением, артериальной гипертензией, атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа, включают уже и гипотироз. А сахарный диабет, как показали многие, в том числе и наши исследования [8], также сопровождается выраженными расстройствами функции тромбоцитов.

Нами также было показано, что АИТ часто развивается у лиц с марфаноидным фенотипом, что связывают с проявлением избыточного системного действия цитокинов семейства ТФР-бета. При марфаноидном фенотипе также наблюдаются нарушения гемостаза, что проявляется тромбоцитопатиями с развитием гиперагрегационного синдрома [6].

В настоящее время в США 1 из 30 человек имеет аутоиммунное заболевание, и около 93% (!) таких случаев приходится на болезнь фон Базедова - Грейвса, АИТ Хасимото, сахарный диабет 1 типа, пернициозную анемию, ревматоидный артрит. На одном конце такого широкого спектра аутоиммунной патологии находятся обычно органоспецифические болезни, которые характеризуются аутоиммунным поражением какого-либо одного органа (например, АИТ). При последнем наблюдается лимфоидная инфильтрация щитовидной железы с разрушением тироцитов и с присутствием аутоантител к белкам и ганглиозидам этого органа. Другой конец этого спектра формируют системные аутоиммунные болезни. Такова системная красная волчанка, при которой поражаются многие ткани и органы, а в крови при этом присутствуют аутоантитела к двуспиральной ДНК, кардиолипину и к другим ядерным компонентам клеток всех тканей, представленным в их апоптозных телах, клиренс которых при данном заболевании нарушен [2].

При сочетании аутоиммунных заболеваний сразу нескольких эндокринных желез возникают два различных клинически аутоиммунных плюригландулярных синдрома (АПС): АПС-I и АПС-II. Первый характеризуется триадой – хроническим кандидозом кожи и слизистых, аутоиммунным гипопаратирозом и первичной надпочечниковой недостаточностью (синдром Уитэйкер-Торп-Хэндли), а второй (наиболее частый синдром полигландулярной недостаточности) – аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, надпочечниковой недостаточностью и сахарным диабетом 1 типа (синдром Шмидта). При обоих синдромах примерно в 13% случаев наблюдается аутоиммунная пернициозная

анемия. Кроме того, при АПС-II описаны случаи идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, чего не бывает при АПС-I [2]. Мы также наблюдали несколько случаев синдрома АПС-II в сочетании с тромбоцитопенией [7]. Приводим одно такое наблюдение.

Пациентка Г-ва Г.А., 61 г. (и/б № 3095), пришла к нам на консультацию 06.12.2005 г. по направлению ФГУ Российского НИИ гематологии и трансфузиологии в связи с тем, что у нее накануне при УЗИ щитовидной железы была обнаружена гипоплазия левой доли, неоднородная структура и узел в правой доле; предварительный диагноз – АИТ. Уровень ТТГ – 5,48 мМЕ/л – явно превышал норму (0,2–3,4 мМЕ/л), что и явилось поводом для консультации эндокринолога.

Из анамнеза выяснилось, что она страдала ГБ I ст., хроническим холециститом, в юности перенесла туберкулезный лимфаденит и гепатит А. Менопауза с 50 лет, мастопатия. С 2004 г. ее стали беспокоить геморрагии. По этому поводу 29.04.2004 г. была госпитализирована в санкт-петербургскую больницу № 31, где у нее была диагностирована идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при поступлении уровень тромбоцитов был катастрофически низким – $3,6 \times 10^9/\text{л}$!). В сыворотке крови были обнаружены антитромбоцитарные аутоантитела. Гемоглобин при этом составил 128 г/л, лейкоциты – $5,8 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 10 мм/ч. В моче – легкая гематурия. При ФГС выявлен геморрагический гастрит. Была назначена терапия преднизолоном в дозе 125 мг/сут, антациды. 14.05.2005 г. была выписана на амбулаторное лечение с уровнем тромбоцитов $228 \times 10^9/\text{л}$ и с рекомендацией постепенного отмена преднизолона. В октябре 2004 года, по завершении приема преднизолона, число тромбоцитов вновь упало до $22 \times 10^9/\text{л}$, вновь возник геморрагический синдром, была направлена НИИ гематологии и трансфузиологии, где возобновили лечение кортикостероидами (8 таблеток метипреда в сутки), так как дицинон и аскорутин эффекта не оказали. Концентрация тромбоцитов при лечении метипредом выросла до $218 \times 10^9/\text{л}$.

При первом осмотре 06.12.2005 г. – женщина избыточного питания (рост 160 см, масса тела – 90 кг). Жалуется на выраженную слабость, усталость, сонливость днем, зябкость (спит зимой и летом под пуховым одеялом), выпадают волосы, слоятся ногти. Общее состояние удовлетворительное, лицо пастозное, веки отечные, язык большой с отпечатками зубов. Кожа локтей и

пятак грубая, с гиперкератозом.

Наличие явной клиники гипотироза, повышенный уровень ТТГ (5,48 мМЕ/л), снижение св. Т₄ до 15,34 нмоль/л, наличие АТ к ТГ (35,09 МЕ/мл) и к ТПО (13,38 МЕ/мл), а также типичная картина УЗИ щитовидной железы не вызвали сомнения в том, что у пациентки имеется выраженный гипотироз в исходе многолетнего аутоиммунного тиреоидита Хасимото. Ей было назначено лечение левотироксином в суточной дозе от 50 до 100 мкг, и на этой терапии, несмотря на быструю отмену кортикостероидов, вскоре после лечения левотироксином уровень тромбоцитов не только не снизился, но даже вырос до нормы, а 29.05. 2015 г. пациентка при уровне тромбоцитов $257 \times 10^9/\text{л}$ была вообще снята с учета в НИИ гематологии и трансфузиологии.

Следовательно, у лиц с сочетанием АИТ и тромбоцитопенической пурпуры лечение тиреоидными гормонами может оказывать такой же выраженный эффект, как и лечение кортикостероидами [20].

Цель настоящей работы – изучить количественные (число тромбоцитов в единице объема крови, тромбоцит) и качественные характеристики тромбоцитов (средний объем, ширина распределения, коэффициент больших тромбоцитов) у лиц с АИТ.

Нами обследовано 82 пациента с впервые выявленным АИТ в возрасте от 3 до 69 лет (средний возраст – $37 \pm 1,5$ года). Лиц женского пола было 68, мужского – 13. У всех пациентов наблюдались стигмы дизэмбриогенеза марфановидного фенотипа [6]. Избыточная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 30$) наблюдалась у 21 больного, артериальная гипертензия – у 15 больных, явный СД 2 типа – у 3 больных. Определялись уровни ТТГ, св. Т₃, св. Т₄, антител к тиропероксидазе (АТ к ТПО) и тироглобулину (АТ к ТГ), пролактин и кортизол.

Вышеперечисленные характеристики тромбоцитов изучены с помощью автоанализаторов. Полученные результаты обработаны статистически с помощью пакета «Анализ данных» программы Excel 2010. Данные представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение показателя, m – стандартная ошибка среднего значения. Также определялся коэффициент корреляции (r).

Согласно отечественным данным, содержание тромбоцитов в крови в норме – $200\text{--}350 \times 10^9/\text{л}$ [5]. Зарубежные авторы нормой числа тромбоцитов для мужчин считают $163\text{--}337$, а для женщин $182\text{--}369 \times 10^9/\text{л}$. В общей группе боль-

ных средний уровень тромбоцитов составил $283,3 \pm 13,1 \times 10^9/\text{л}$. Минимальное количество тромбоцитов было $157 \times 10^9/\text{л}$, а максимальное – $730 \times 10^9/\text{л}$. Количество тромбоцитов до 199 было у 10 обследованных (12,3%), от 200 до 299 у 45 (55,6%), от 300 до 399 у 19 (23,5%), самый высокий уровень тромбоцитов – более $400 \times 10^9/\text{л}$ – имели 7 (8,6%) человек. Существенных половых различий в содержании тромбоцитов не обнаружено: у лиц женского пола уровень тромбоцитов равнялся $285,97 \pm 11,08 \times 10^9/\text{л}$, а у лиц мужского пола – $269,62 \pm 22,74 \times 10^9/\text{л}$ (разница не достоверна, $p > 0,1$). Значимой зависимости числа тромбоцитов от возраста также не было обнаружено, хотя в возрасте 40–49 лет их уровень был более высоким, чем в других возрастных подгруппах ($306,91 \pm 23,59 \times 10^9/\text{л}$).

У обследованных пациентов была различная степень гипотироза, которая определялась по клиническим его проявлениям (микседема, сонливость, сухость кожи и др.) и по уровням ТТГ, T_3 и T_4 .

Сравнение числа тромбоцитов с уровнем ТТГ не показало их существенной взаимосвязи. Так, при уровне ТТГ до 0,34 мМЕ/л количество тромбоцитов составило $276,14 \pm 41,19 \times 10^9/\text{л}$, от 0,34 до 2,0 мМЕ/л – $283,12 \pm 15,61$, от 2,1 до 4,9 мМЕ/л – $274,5 \pm 16,41$, а при величине ТТГ больше 5,0 мМЕ/л – $293,75 \pm 30,22 \times 10^9/\text{л}$ (разница не достоверна, $p > 0,1$).

В норме средний объём тромбоцита составляет 7,4–10,4 fL. Нами было отмечено снижение среднего объёма тромбоцитов при возрастании уровня ТТГ ($r = -0,184$). Значению ТТГ меньше 0,34 мМЕ/л соответствует средний объём тромбоцита $10,88 \pm 0,58$ fL, от 0,34 до 2,0 мМЕ/л – $10,4 \pm 0,24$, от 2,1 до 4,9 мМЕ/л – $10,51 \pm 0,41$, а ТТГ больше 5,0 мМЕ/л – $8,08 \pm 1,4$ fL. Известна связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью, содержанием в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ, со склонностью клеток к адгезии, с изменениями объёма тромбоцитов перед агрегацией; по мере старения кровяных пластинок их объём уменьшается [5]. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при АИТ происходит увеличение продолжительности жизни тромбоцита и/или некоторое угнетение тромбоцитопоэза, что и приводит к увеличению количества «старых» тромбоцитов.

Аналогичную, но менее достоверную, динамику в зависимости от увеличения уровня ТТГ имеет изменение коэффициента больших тромбоцитов ($r = -0,012$). При ТТГ меньше 0,34 мМЕ/л он составляет $37,53 \pm 1,48$, от 0,34 до 2,0 мМЕ/л – $30,91 \pm 1,07$, от 2,1 до 4,9 мМЕ/л – $31,1 \pm 2,02$, ТТГ больше 5,0 мМЕ/л –

28,45±7,15.

Установлено, что при АИТ чаще выявляются АТ к ТПО. АТ к ТПО обладают цитотоксичностью и патогенетическим действием, а АТ к ТГ играют скорее свидетельскую роль, коррелируя с ходом гиперчувствительности и, при определенной эпитопной специфичности, катализируя протеолиз тироглобулина. Иногда ААТ при АИТ вообще отсутствуют, так как ключевым звеном его патогенеза служит гиперергическая реакция замедленного типа, независимая от иммуноглобулинов [10, 12]. Ранее нами было обнаружено, что гипотироз у лиц с АИТ выражен тем более, чем выше уровни АТ к ТГ и, в особенности, АТ к ТПО, т. е. определение АТ к ТПО в диагностике АИТ является, по-видимому, более значимым, чем определение АТ к ТГ.

В наших наблюдениях сопоставление количества тромбоцитов с количеством антитиреоидных аутоантител показало, что имелась значимая корреляция между уровнями тромбоцитов и АТ к ТГ. Так, при отсутствии АТ к ТГ средний объем тромбоцитов составил $9,5 \pm 0,94$ fL, при уровне АТ к ТГ до 99 МЕ/мл он составил $10,24 \pm 0,26$ fL, при уровне АТ к ТГ больше 100 МЕ/мл он составил $10,63 \pm 0,61$ fL ($r = 0,586$). Напротив, нами неожиданно не было получено достоверной корреляции между характеристиками тромбоцитов и уровнем АТ к ТПО. Так, корреляция r между уровнем тромбоцитов и количеством АТ к ТПО составила всего 0,036. В группе АТ к ТПО меньше 1,0 МЕ/мл уровень тромбоцитов был равен $246,5 \pm 25,72 \times 10^9/\text{л}$, от 1 до 99 МЕ/мл – $294 \pm 13,66$, а при уровне АТ к ТПО больше 100,0 МЕ/мл – $296,82 \pm 45,64 \times 10^9/\text{л}$.

Возможно, при наличии высоких титров АТ к ТГ обновление популяции тромбоцитов идет быстрее, что и обуславливает их относительное укрупнение.

Известно, что пролактин (ПРЛ) – мощный системный и паракринный стимулятор аутоиммунитета, в то время как кортизол (КЗ) – системный иммуносупрессор [15]. Так, обнаружена тесная корреляция уровня пролактина с приступами аутоиммунопатий, а также между повышением уровня пролактина и активацией тромбоцитов [21]. Установлено, что пролактин и кортизол оказывают противоположное влияние на активность антитиреоидного иммунитета. Доказано также, что пролактин имеет рецепторы в макрофагах и лимфоцитах, связывается с ними и модулирует иммунные функции (так например, пролактин увеличивает выработку Т-хелперами-1 ИЛ-2 и ФНО-гамма, а также активирует Th2, важные при выработке аутоантител. В исследованиях Иегуды Шён-

фельда и его группы [14] было показано, что пролактин имеет иммуностимулирующий эффект и способствует развитию аутоиммунитета и аутоаллергии: он отрицательно влияет на негативную селекцию аутореактивных В-лимфоцитов в ходе их созревания, препятствует апоптозу, усиливает пролиферативный ответ на антигены и митогены, увеличивая продукцию иммуноглобулинов и аутоантител. Многие аутоиммуннопатии сопровождаются гиперпролактинемией, например – системная аутоиммунная патология соединительной ткани [6].

У 52 обследованных нами больных количество тромбоцитов сопоставлялось с уровнем пролактина. Средний уровень пролактина составил $309,00 \pm 36,40$ мМЕ/л при колебаниях от 8,8 до 1197,3 мМЕ/л. В группе с уровнем пролактина менее 100 мМЕ/л количество тромбоцитов равнялось $228,60 \pm 29,05 \times 10^9/\text{л}$, от 100 до 250 – $296,60 \pm 15,60$, а при уровне пролактина свыше 500 – $321,70 \pm 37,20 \times 10^9/\text{л}$. Коэффициент корреляции между этими параметрами составил 0,287.

Уровень кортизола колебался от 139 до 624 нмоль/л, составив в среднем $321,5 \pm 34,4$ нмоль/л. Была замечена положительная корреляция между концентрацией кортизола и уровнем тромбоцитов ($r = 0,320$). Так, в выборке пациентов с уровнем кортизола меньше 300 нмоль/л количество тромбоцитов составило $245 \pm 24,66 \times 10^9/\text{л}$, а больше 300 – $328,50 \pm 61,40 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Средний объем тромбоцитов нарастал с увеличением уровня кортизола: меньше 300 нмоль/л – $10,15 \pm 0,5$ fL, у оставшейся половины – $10,71 \pm 0,51$ fL ($r = 0,382$). Распределение тромбоцитов по объёму демонстрировало ту же закономерность. При значении кортизола до 300 нмоль/л величина распределения по объёму составила $12,83 \pm 0,71$, а свыше 300 нмоль/л – $14,21 \pm 1,40$ ($r = 0,260$). Самый низкий коэффициент корреляции ($r = 0,144$) наблюдался при сравнении коэффициента больших тромбоцитов с уровнем кортизола: при уровне до 300 нмоль/л он составил $30,3 \pm 2,3\%$, а в другой группе – $30,6 \pm 4,2\%$.

Следовательно, КЗ и ПРЛ оказывают значимое влияние на состояние тромбоцитов при АИТ. Ранее мы показали, что типичную для нелеченого АИТ гиперпролактинемия следует рассматривать в качестве иммунопатогенного фактора, так как она коррелирует с уровнем аутоантител к ТГ и ТПО.

Что касается тромбокриты, то нами была обнаружена обратная корреляция между его уровнем и величиной свободного T_3 ($r = -0,121$). В группе с показателем св. T_3 меньше 3,5 пмоль/л величина тромбокриты была наибольшей

$0,314 \pm 0,03\%$, от 3,5 до 5 пмоль/л – $0,24 \pm 0,02\%$, тромбоцит принимал наименьшее значение ($0,24 \pm 0,03\%$) при уровне св. Т₃ более 5 пмоль/л. При этом показатели св.Т₄ разнонаправленно изменялись по отношению к распределению тромбоцитов по объёму. Значению свободного тироксина до 10 пмоль/л соответствовала величина распределения $14,37 \pm 1,0$, от 10 до 15 пмоль/л – $14,18 \pm 0,59$, а максимальным значениям уровня свободного тироксина соответствовали наименьшие цифры распределения по объёму ($13,33 \pm 0,46$), значение г при этом составило $-0,067$.

Обнаруженные нами результаты могут объясняться стимулирующим влиянием тироидных гормонов на макрофаги. При этом решающую роль в возникновении тромбоцитопении у больных с аутоиммунным поражением щитовидной железы, по-видимому, следует отводить антитромбоцитарным антителам. Тироксин, уменьшающий срок жизни лимфоидных клонов, в том числе – аутореактивных [18], и нормализующий концентрацию кровяных пластинок, но лишённый недостатков кортикостероидной терапии, представляется средством выбора для лечения аутоиммунной тромбоцитопении [20]. Можно допустить, что в организме больного АИТ человека, присутствуют антитела не только к фолликулам щитовидной железы, но и к тромбоцитам и другим клеткам крови, или что АТ к ТГ и/или АТ к ТПО способны перекрестно поражать также и клетки крови. В таком случае вполне закономерным будет предположение о том, что у больных с первичным гипотирозом вследствие АИТ будет наблюдаться изменение количества циркулирующих тромбоцитов и их функциональных свойств. В дальнейшем мы планируем изучение уровня антитромбоцитарных АТ и функциональных параметров кровяных пластинок при АИТ.

Литература

1. Андреева Л. В. Лабораторная характеристика аутоиммунного тиреоидита // Студенческая наука-2001. Материалы научной конференции студентов в 2-х частях. – СПб.: Издание ГПМА, 2001. – С. 23.
2. Гарднер Д, Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Пер. с англ. – М: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 81–104.
3. Егорова Е. Н., Иванов А. М., Харитонов М. А., Вавилова Т. В. Функция тромбоцитов у больных с гипотиреозом // Клинические исследования. – 2013. – № 4 (49). – С. 64–69.
4. Зильбер Н. А., Башмакова Н. В., Дерябина Е. Г. Изучение аутоиммунной

- тромбофилии у беременных с гипотиреозом различного генеза // Перинатология. – 2008. – № 12 (52). – С. 20–24.
5. Клиническая интерпретация лабораторных исследований для практикующего врача. Учебно-методическое пособие / Под общ. ред. С. Г. Щербака. – СПб.: Стратегия будущего, 2013. – С. 36–37.
6. Системная патология соединительной ткани : Руководство для врачей / Под. ред. Ю.И. Строева, Л.П. Чурилова. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2014. – 368 с.
7. Строев Ю.И. К вопросу об аутоиммунном полиэндокринном синдроме / Особенности диагностики и лечения больных терапевтического профиля в условиях страховой медицины: Материалы 66-й ежегодной научно-практической конференции. – СПб: ГПМА, 2001. – С. 51–52.
8. Строев Ю. И., Файтельсон В. И. Агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом // Кардиология. – 1976. – № 6. – С. 138.
9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.В., Садов С.А. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома: Матер. II науч.практич. конгр. «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы», 17–18 мая 2012 г. – Медицинский академический журнал СЗО РАМН. Спец. Выпуск. – 2012. – С. 44 – 47.
10. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Пинигина Ю.И., Яковенко А.О., Мещерякова А.В. Антитиреоидные аутоантитела в патогенезе, диагностике и клинике болезни Хасимото / Бюлетень XIV читань ім. В. В. Підвисоцького 27-28 травня 2015 року. – Одесса, 2015.
11. Чурилов Л.П., Ница Н. А. Лейкоцитарная формула при эндокринопатиях // Медицина. XXI век. – 2009. – № 1 (14). – С. 54–59.
12. Шилин Д.Е. Антитиреоидные антитела и тиреоглобулин в диагностике и контроле терапии патологии щитовидной железы: Пособие для эндокринологов / РМАПО. – М.: 1998. – 21 с.
13. Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т. Т. 1 / под ред. С. Б. Шустова. – СПб.: СпецЛит, 2011. – С. 243–244.
14. Buskila D., Shoenfeld Y. Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases // Isr. J. Med. Sci. – 1996. – V. 32. Pp. 23–27.
15. Churilov L.P., Stroeve Yu. I., Zaichik A. Sh. Autoimmunity vs. Autoallergy in Immunoneuroendocrine Regulation and Dysregulation / Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine (ed.: Poletaev A.B.) – Bentham Science Publ.: Sharjah a. e.,

2013. – P. 72–166.

16. Cordiano I, Betterle C, Spadaccino C A, Soini B, Girolami A, Fabris F. Auto-immune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – V. 113(3). – Pp. 373–378.
17. Means J.H. et al. The coexistence of mixedema and pernicious anemia // New. Engl. J. – 1931. – V. 204. – P. 243.
18. Mihara S, et al. Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes// J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. – v. 84(4). – Pp. 1378–85.
19. Stern B., Altschule M.D. Hematological studies in hypothyroidism following total thyroidectomy // J. Clin. Invest. – 1936. - V. 15. – P. 633–641.
20. Stroeв Yu, Churilov L P. Autoimmunity thyroid function and aging: New aspect of understanding // Jap. J. of Pathophysiol. – 2008. – Vol. 17. – No. 2. –P. 35.
21. Wallaschofski H et al. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke // Thromb. Haemost. – 2006. – V. 96 (1). – Pp.38–44.

Аннотация. Состояние тромбоцитарного звена у больных с гипотирозом на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) освещено недостаточно полно. В работе отражено влияние АИТ на качественные и количественные характеристики тромбоцитов. Обследовано 82 пациента с впервые выявленным АИТ. Показатели тромбоцитов сопоставлены с уровнями ТТГ, Т₃, Т₄, антитиреоидных аутоантител, пролактина и кортизола. Обнаружена высокая положительная корреляция уровня тромбоцитов и антител к тироглобулину. С нарастанием тяжести гипотироза средний объём тромбоцитов падал. Число тромбоцитов нарастало с увеличением уровня пролактина. У лиц с сочетанием АИТ с тромбоцитопенической пурпурой лечение тиреоидными гормонами может оказывать такой же эффект, как и лечение кортикостероидами.

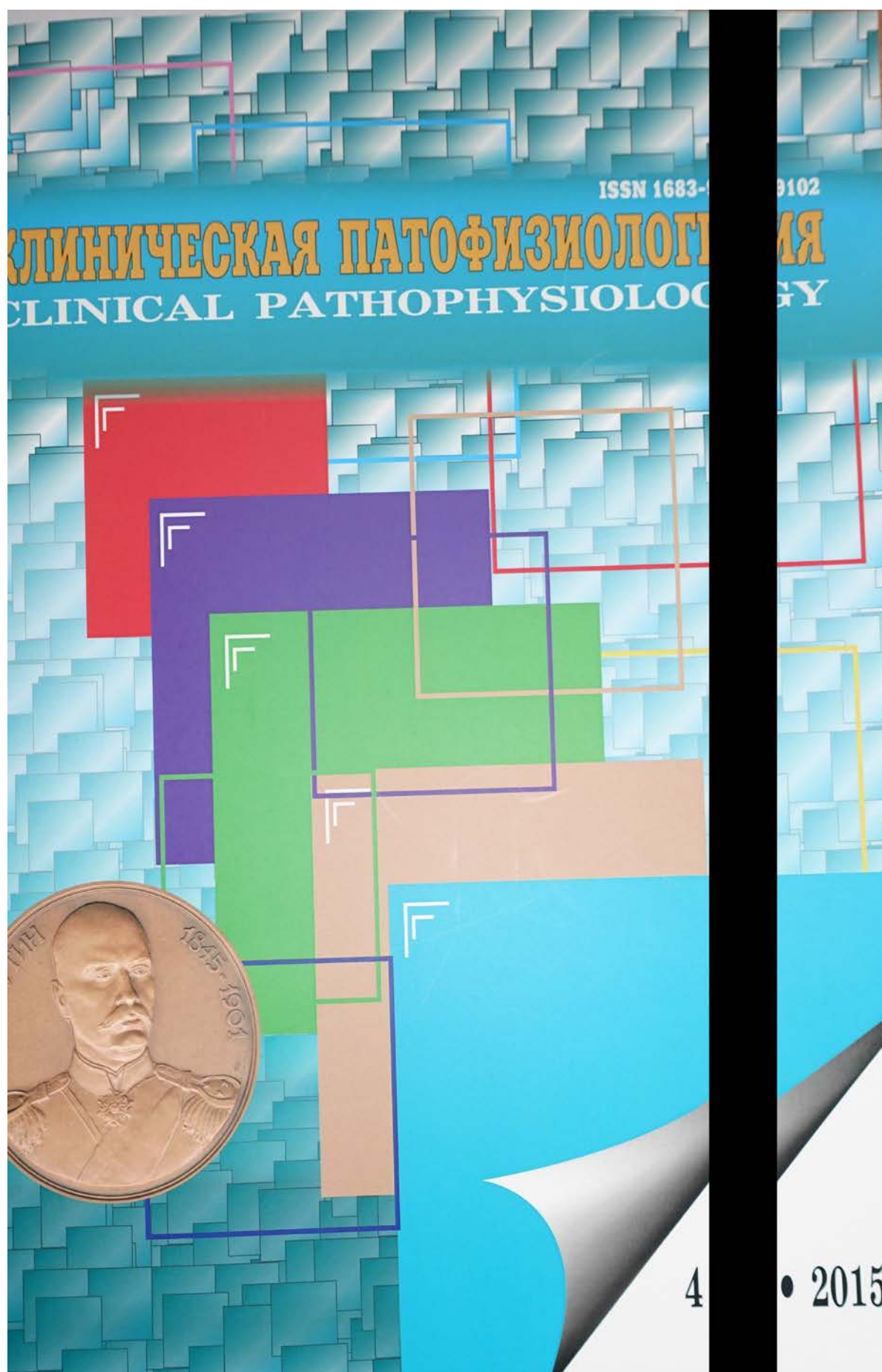
Ключевые слова: антитиреоидные аутоантитела, аутоиммунный тиреоидит, кортизол, марфаноидный фенотип, пролактин, тромбоциты.

Summary. D. Z. Baranov, Y. I. Stroeв, L. P. Churilov Platelets' condition in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism.

Platelets' condition in patients suffering from autoimmune thyroiditis (AIT) isn't lighted enough. An influence of AIT on quality and quantity characteristics of platelets is effected in this study. There were 82 first AIT diagnosed patients examined here. Platelets' characteristics were compared with blood TSH, T₃, T₄, antithyroid an-

tibodies, prolactin and cortisol levels. We discovered a high positive correlation between platelets' number and titers of anti-thyroglobulin antibodies. An average platelets' volume decreases with an increase of hypothyroidism heaviness. Platelets' quantity correlates with prolactin level positively. Treatment with thyroxin could be as effective as corticosteroid treatment in persons with combination of autoimmune thyroiditis and autoimmune thrombocytopenic purpura, although devoid of adverse effects, peculiar to corticosteroid therapy.

Key words: antithyroid autoantibodies, autoimmune thyroiditis, cortisol, marfanoid phenotype, platelets, prolactin.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ГИПОТИРОИДНЫХ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ, ЛЕЧЕННЫХ И НЕ ЛЕЧЕННЫХ ЛЕВОТИРОКСИНОМ©

Д. З. Баранов, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

PLATELET CHARACTERISTICS IN HYPOTHYROID PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS BEFORE AND AFTER TREATMENT WITH LEVOTHYROXINE©

D. Z. Baranov, Y. I. Stroeve, L. P. Churilov

St. Petersburg State University, St. Petersburg

Резюме. У 140 пациентов с АИТ и гипотирозом проведена оценка его влияния на качественные и количественные характеристики тромбоцитов. Сравнивались тромбоцитарные показатели (количество и средний объем тромбоцитов, ширина распределения, тромбоцитоз) у пациентов с АИТ, получавших и не получавших левотироксин. Тромбоцитарные показатели сопоставлены с уровнями ТТГ, T_3 , T_4 , антитиреоидных аутоантител, пролактина и кортизола. У нелеченых пациентов обнаружена положительная корреляция между количеством тромбоцитов и величиной T_4 и уровнем антител к тироглобулину. У леченых больных отмечена отрицательная корреляция между распределением тромбоцитов по объему и уровнем свободного T_3 , а также положительная корреляция между средним объемом тромбоцита и уровнем пролактина. Выявлены статистически значимые различия между показателями тромбоцитов до и после лечения левотироксином. У больных АИТ в сочетании с тромбоцитопенической пурпурой левотироксин может оказывать эффект, аналогичный кортикостероидам (3 рис., библи.: 22 ист.).

Ключевые слова: антитиреоидные аутоантитела, аутоиммунный тиреоидит, кортизол, левотироксин, марфановидный фенотип, пролактин, тромбоциты.

В настоящее время повсеместно нарастает частота аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото с его «омоложением». Известно, что конечная стадия АИТ — гипотироз с нарушением всех видов обмена, что приводит к дислипидемии, атеросклерозу, преждевременным старению и метаболи-

Abstract. The influence of autoimmune thyroiditis on qualitative and quantitative characteristics of platelets in 140 patients was investigated. The correlations between platelet characteristics — from one side, and the levels of TSH, T_3 , T_4 , antithyroid antibodies, prolactin and cortisol — from other side, were evaluated. The strong positive correlation between the number of platelets and the level of autoantibodies against thyroglobulin was discovered. The platelet volume increased with growing the severity of hypothyroidism. The treatment with Levthyroxine© in patients with chronic autoimmune thyroiditis combined with autoimmune thrombocytopenic purpura was not less effective compared to their treatment with glucocorticoids [3 figs, bibliography: 22 refs].

Key words: antithyroid antibodies, autoimmune thyroiditis, cortisol, levothyroxine, marfanoid phenotype, platelets, prolactin.

ческому синдрому, снижению интеллекта [11, 15]. Нами было показано [11], что более чем у половины лиц с АИТ развивается метаболический синдром, в структуру которого, наряду с ожирением, артериальной гипертензией, атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа, входит и ги-

потироз. А сахарный диабет также сопровождается расстройствами функции тромбоцитов [10]. Уже давно установлено, что при микседеме (гипотирозе) часто встречаются микроцитарная либо макроцитарная анемия, и что гипотироз и злокачественное мегалобластное малокровие нередко сочетаются; причем отмечаются абсолютный и относительный лимфоцитоз [19]. Однако в 1936 г. появилась публикация с данными об отсутствии существенных изменений тромбоцитов при гипотирозе [20]. В результате надолго пропал интерес к изучению состояния тромбоцитарного звена гемостаза при патологии щитовидной железы, ввиду чего до настоящего времени в литературе имеется сравнительно малое число публикаций по этой проблеме. В конце XX в., благодаря внедрению в гемостазиологию новых методик исследования (агрегация тромбоцитов, тромбоэластография и др.), интерес к изучению периферической крови при эндокринных заболеваниях возрос [1, 3, 6, 7, 13, 18]. Так, было обнаружено, что гипотирозу, помимо изменений красного кровяного ростка, свойственны и нарушения роста тромбоцитарного (в частности, снижается адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, хотя их количество остается в пределах нормы [14].

Известно, при соединительнотканной дисплазии марфаноидного фенотипа также наблюдаются нарушения гемостаза, проявляющегося как вазопатиями, так и различными тромбоцитопатиями с гиперагрегационным синдромом, при этом нами было показано, что у лиц с марфаноидным фенотипом часто развивается АИТ. Последнее связывают с проявлением избыточного системного влияния цитокинов семейства ТФР-бета [8].

При одновременном аутоаллергическом поражении нескольких желез внутренней секреции могут развиваться два аутоиммунных плюриглангулярных синдрома (АПС): АПС-I и АПС-II. При АПС-I возникает триада: хронический кандидоз кожи и слизистых, аутоиммунный гипопаратироз и первичная надпочечниковая недостаточность. При АПС-II (более частом полиглангулярном синдроме) развивается АИТ, надпочечниковая недостаточность и сахарный диабет 1-го типа (синдром Шмидта). Примерно в 13% случаев обоих синдромов возникает аутоиммунная пер-

нициозная анемия. При АПС-II описаны и случаи идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [3, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить количественные и качественные характеристики тромбоцитов у лиц с впервые выявленным, нелеченным тиреоидными гормонами АИТ, осложненным гипотирозом (I группа), а также у лиц с АИТ и гипотирозом, получавших левотироксин (II группа).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовали 140 пациентов, страдавших гипотирозом в исходе АИТ: 70 человек (I группа) и 70 человек (II группа). У обследованных пациентов были различные симптомы гипотироза: гипотермия, микседематозная отечность, брадикардия, прикусы щек, зябкость, сонливость, сухость кожи, гиперкератоз и др.

У всех больных наблюдались различные стигмы дизэмбриогенеза марфаноидного фенотипа [8]. У пациентов исследовали уровни ТТГ, св.Т₃, св.Т₄, антител к тиропероксидазе (АТ к ТПО) и тироглобулину (АТ к ТГ), пролактину (ПРЛ) и кортизола (КЗ). С помощью автоанализатора исследовались общее количество тромбоцитов и такие их показатели, как ширина распределения, средний объем, коэффициент больших тромбоцитов, тромбокрит. Полученные результаты обработаны статистически с помощью непараметрических методов [4]. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего. Выявление статистически значимого различия проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса [4]. Сравнивалось полученное значение z_T с критическими значениями нормального распределения (допускалось, что при численности группы больше восьми распределение T приближается к нормальному) при указанном уровне значимости — α . Корреляция между величинами устанавливалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s); при количестве наблюдений



Рис. 1. Зависимость между количеством тромбоцитов и уровнем свободного T_4 в крови при аутоиммунном тиреоидите с гипотирозом

больше 50 для коэффициента Спирмена определялся t -критерий Стьюдента; полученные значения сравнивались с критическими для данного объема выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с впервые выявленным АИТ была обнаружена корреляция (рис. 1) между количеством тромбоцитов и уровнем свободного T_4 : ($t > 2,381$), что позволяет утверждать о статистической значимости полученных результатов ($n = 61$; $\alpha = 0,02$). Несмотря на малую выборку ($n = 9$), также была отмечена корреляция количества тромбоцитов с уровнем общего T_4 — $r_s > 0,700$ ($\alpha = 0,05$). Такие данные укладываются в представление о возможном воздействии тиреоидных гормонов на тромбоциты. Известно, что в норме гормоны щитовидной железы регулируют физиологический апоптоз В-лимфоцитов посредством моноцитарно-макрофагальной системы. Состояние гипотироза, наблюдаемое при АИТ, нарушает этот естественный механизм за счет ингибирования активности фагоцитов, в результате чего возрастает срок жизни клонов аутоагрессивных В-лимфоцитов и плазматических клеток, продукция которых оказывает иммуноопосредованное повреждающее действие на систему гемостаза. По-видимому, это является причиной, почему гипотироз при АИТ может сопровождаться тромбоцитопенией, которая будет тем менее выражена, чем выше уровень тиреоидных гормонов [13].

Установлено, что при АИТ чаще выявляются АТ к ТПО. АТ к ТПО обладают цитотоксичностью и патогенетическим действием, а АТ к ТГ коррелируют с ходом

гиперчувствительности, катализируя протеолиз тироглобулина. Иногда анти tiroидные аутоантитела при АИТ могут вообще отсутствовать [12, 14]. Ранее нами было обнаружено, что у лиц с АИТ гипотироз тем более выражен, чем выше уровни АТ к ТГ и, в особенности, АТ к ТПО, т. е. определение АТ к ТПО в диагностике АИТ является, по-видимому, более значимым, чем определение АТ к ТГ. В наших наблюдениях сопоставление количества тромбоцитов с количеством анти tiroидных аутоантител показало статистически значимую корреляцию между уровнями тромбоцитов и АТ к ТГ: $r_s > 0,391$ ($n = 43$; $\alpha = 0,05$). Наблюдающийся здесь, казалось бы, парадокс — чем больше анти tiroидных антител, тем выше уровень тромбоцитов — заставляет предполагать существование неких, пока не выясненных механизмов прямой связи между выраженностью анти tiroидной аутоагрессии и уровнем тромбоцитов в крови.

Тромбоцит, являясь относительным показателем, отражающим также количество тромбоцитов, демонстрировал аналогичную закономерность. Было отмечено возрастание тромбоцита с увеличением св. T_4 : $r_s > 0,433$ ($n = 29$; $\alpha = 0,02$). С ростом уровня АТ к ТГ он также увеличивался: $r_s > 0,599$ ($n = 21$; $\alpha = 0,005$).

Для более полной оценки возможного влияния щитовидной железы на состояние тромбоцитарного звена необходимо было выяснить, отличается ли полученные нами результаты пациентов I группы от показателей пациентов II группы, которые уже получали тиреоидные гормоны (левотироксин). В этом отношении представляет интерес следующее наше наблюдение.

Пациентка Г-ва Г.А., 61 г., в 2005 г. явилась к нам на консультацию по направлению ФГУ Российского НИИ гематологии и трансфузиологии с предварительным диагнозом — АИТ. С 2004 г. предъявляла жалобы на геморрагии. В апреле 2004 г. уровень ее тромбоцитов был на порядок ниже числа Франка ($3,6 \times 10^9/л$). В сыворотке крови были обнаружены анти тромбоцитарные аутоантитела. При лечении преднизолоном (125 мг в день!) уровень тромбоцитов возрос до нормальных значений, однако после плановой ступенчатой отмены преднизолона вновь упал ниже $30 \times 10^9/л$. В целях компенсации выявленного гипотироза больной был назначен левотироксин в дозе 50–100 мкг/сут с

параллельным приемом преднизолона. Полагаясь на клиническую интуицию, больной на фоне терапии левотироксином стали плавно снижать дозу преднизолона. В результате пациентка, получающая только заместительную терапию левотироксином, избавилась от необходимости приема преднизолона, и при этом ее уровень тромбоцитов приобрел значения, которые были даже более высокими, чем при лечении только преднизолоном (рис. 2). В 2015 г. пациентка с уровнем тромбоцитов $257 \times 10^9/\text{л}$ была вообще снята с учета в ФГУ Российского НИИ гематологии и трансфузиологии. В настоящее время она постоянно получает 75 мкг левотирокина в сутки. Уровень тромбоцитов (без преднизолона!) — нормальный [21].

У 70 пациентов I группы количество тромбоцитов составило $293,0 \pm 10,6 \times 10^9/\text{л}$, а у 70 больных II группы — $251,0 \pm 6,7 \times 10^9/\text{л}$. Различия статистически значимо: $z_T > 2,8070$ ($\alpha = 0,005$). У больных с гипотирозом наряду регистрировался относительный тромбоцитоз [1, 2]. Тромбоцитрит демонстрировал ту же закономерность: в I группе пациентов он составил $0,26 \pm 0,01\%$ ($n = 35$), во II группе — $0,22 \pm 0,01\%$ ($n = 35$). Различия статистически достоверно: $z_T > 1,9600$ ($\alpha = 0,05$). Это можно объяснить тем, что циркулирующие при аутоиммунном тиреоиде аутоантитела способны оказывать стимулирующее действие на пролиферацию клеток-предшественниц в костном мозге или на отшнуровку молодых тромбоцитов мегакариоцитов. В таком случае в периферической крови закономерно должен наблюдаться относительный тромбоцитоз. Кроме того, такой тромбоцитоз может быть обусловлен компенсаторным механизмом развивающейся при этом аутоиммунной тромбоцитопении.

В эту же схему достаточно хорошо вписывается и различие в объеме тромбоцитов, выявленное при сравнении исследуемых групп больных (рис. 3). Средний объем тромбоцита у не леченой группы составил $10,6 \pm 0,2 \text{ fL}$ ($n = 65$), у леченных пациентов — $9,1 \pm 0,2 \text{ fL}$ ($n = 65$). Различия статистически достоверно: $z_T > 3,2905$ ($\alpha = 0,001$). Известна связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью, содержанием в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ, склонностью клеток к адгезии, изменениями объема тромбоцитов перед агрегацией; по

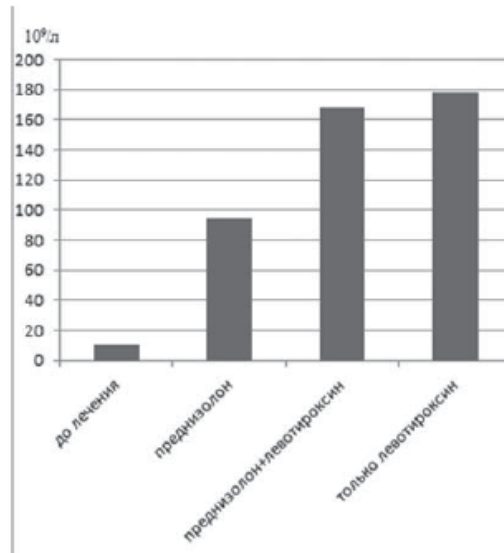


Рис. 2. Динамика уровня тромбоцитов у пациентки Г-вой Г.А., страдающей аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом, в процессе терапии сопутствующей аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры преднизолоном и левотироксином

мере же старения тромбоцитов их объем уменьшается [5]. На основании этого можно предположить, что при гипотирозе может возрастать продукция тромбоцитов, а поскольку молодые тромбоциты крупнее, их средний объем у больных с гипотирозом должен быть выше, чем у лиц с нормальной (компенсированной) функцией щитовидной железы.

Распределение тромбоцитов по объему в I группе составило $13,3 \pm 0,3 \text{ fL}$ ($n = 55$), а во II группе — $14,9 \pm 0,3 \text{ fL}$ ($n = 55$). Различия статистически достоверно: $z_T > 3,0902$ ($\alpha = 0,002$). Разнонаправленное изменение среднего объема тромбоцита (уменьшение) и распределения тромбоцитов

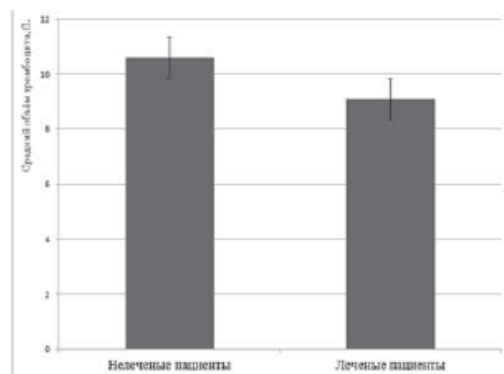


Рис. 3. Средний объем тромбоцита у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом, леченных и не леченных левотироксином

по объему (увеличение) свидетельствует о преобладании среди популяции маленьких (старых) тромбоцитов [5] и указывает у пациентов, леченных левотироксином, на угнетение тромбоцитопоеза. Коэффициент больших тромбоцитов у I группы составил $27,2 \pm 0,8\%$ ($n = 35$), у II группы — $32,7 \pm 1,1\%$ ($n = 35$). Различие статистически достоверно: $z_T > 3,0902$ ($\alpha = 0,002$).

Таким образом, показатели тромбоцитов у пациентов I и II групп статистически значимо различаются. Означает ли это, что и выявленные для нелеченных пациентов зависимости между тромбоцитарными показателями, с одной стороны, и уровнем тиреоидных гормонов и антитироидных антител, с другой стороны, будут отличаться от леченых пациентов?

У больных I группы наблюдали сочетанное изменение показателей, характеризующих объем тромбоцитов, с уровнями гормонов щитовидной железы и ПРЛ. Например, ранговый коэффициент Спирмена для связи между распределением тромбоцитов по объему и уровнем св. T_3 составил $r_s = -0,46167$. $|r_s| > 0,443$, что свидетельствует о высокой статистической достоверности ($n = 47$; $\alpha = 0,002$). Из этого следует, что чем больше уровень св. T_3 , тем меньше гетерогенность тромбоцитов по объему. При нормальном уровне св. T_3 тромбоциты не так сильно различались между собой по объему, как у пациентов с декомпенсированным гипотирозом.

С ростом уровня ПРЛ средний объем тромбоцитов во II группе увеличивался: корреляция статистически достоверна: $r_s > 0,398$ ($n = 25$; $\alpha = 0,05$). Известно, что компенсаторно повышающийся при гипотирозе тиролиберин стимулирует лактотрофы гипофиза и способствует повышению уровня ПРЛ. Последний является мощным системным и аутокринным стимулятором аутоиммунитета [17]. Известна тесная корреляция между повышением уровня ПРЛ и активацией тромбоцитов [22]. Установлено, что ПРЛ и КЗ оказывают противоположное влияние на активность антитироидного иммунитета. Доказано также, что ПРЛ имеет рецепторы в макрофагах и лимфоцитах, связывается с ними и модулирует иммунные функции (так например, ПРЛ увеличивает выработку Т-хелперами-1 ИЛ-2 и ФНО-гамма, а также активирует Т-хелперы 2-го типа на выработку аутоантител). Y. Shoenfeld с соавт. показали [16], что ПРЛ имеет имму-

ностимулирующий эффект и способствует развитию аутоиммунитета и аутоаллергии: он отрицательно влияет на негативную селекцию аутореактивных В-лимфоцитов в ходе их созревания, препятствует апоптозу, усиливает пролиферативный ответ на антигены и митогены, увеличивая продукцию иммуноглобулинов и аутоантител. Следовательно, типичную для нелеченого АИТ гиперпролактинемия следует рассматривать в качестве иммунопатогенного фактора. Таким образом, замыкается порочный круг: гипотироз повышает уровень ПРЛ, а последний через антитироидные аутоантитела еще больше воздействует на щитовидную железу.

Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что чем выше уровень ПРЛ, тем ниже должны быть уровни тиреоидных гормонов. Это означает, что отмеченную нами корреляцию между уровнем ПРЛ и средним объемом тромбоцитов допустимо выразить следующим образом: со снижением тиреоидной функции средний объем тромбоцитов возрастает. Учитывая сонаправленное увеличение распределения тромбоцитов по объему и среднего объема тромбоцитов, можно сделать заключение об увеличении числа молодых тромбоцитов по мере нарастания степени тяжести гипотироза.

Таким образом, при гипотирозе на фоне АИТ может наблюдаться тромбоцитопения, обусловленная снижением стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на макрофаги и возрастанием популяции аутоагрессивных лимфоцитов. При этом решающее значение в возникновении тромбоцитопении у больных с аутоиммунным поражением щитовидной железы отводится антитромбоцитарным аутоантителам. С другой стороны, аутоиммунитет к тромбоцитам через ускорение обновления популяции кровяных пластинок может оказывать стимулирующее действие на мегакариоцитарно-тромбоцитарное кроветворение, что приводит к росту числа молодых тромбоцитов и тромбоцитозу [2]. Последнее также может объясняться компенсаторными механизмами в ответ на тромбоцитопению. В любом случае тироксин, уменьшающий количество антитромбоцитарных антител и нормализующий уровень кровяных пластинок, но лишенный побочных эффектов кортикостероидной терапии, представляется средством выбора в лечении аутоиммунной тромбоцитопении [21].

Уведомления и конфликт интересов:

Статья выполнена в рамках выпускной квалификационной работы Д. З. Баранова. Вклад соавторов: Д. З. Баранов участвовал в клиническом обследовании, лабораторном исследовании, лично выполнил статистическую обработку, сбор литературы, создал иллюстрации, написал раздел материал, методы и результаты. Ю. И. Строев — общий замысел, руководство клиническими исследованиями, подбор и обследование пациентов, Л. П. Чурилов — руководство патофизиологическими исследованиями, обсуждение данных, редактирование статьи. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, их исследование не финансировалось производителями примененных лекарств.

Acknowledgment and conflict of interests:

Article is made within the work on graduation project of D. Z. Baranov. The contribution of the co-authors: D. Z. Baranov took part in the clinical examination, laboratory tests, personally performed statistical analysis, collection of literature, created the illustrations, wrote the section of the material, methods and results. Yu. I. Stroevev — overall design of research, management of clinical studies, selection and examination of patients, L. P. Churilov — supervision of pathophysiological studies, discussion of results, editing the article. Authors declare no conflict of interests, their study was not funded by the manufacturers of the drugs mentioned.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Андреева Л. В. Лабораторная характеристика аутоиммунного тиреоидита // Студенческая наука-2001. Материалы научной конференции студентов в 2-х частях. — СПб.: Издание ГПМА, 2001. — С. 23.
2. Баранов Д. З. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотирозом / Д. З. Баранов, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — СПб., 2015. — Т. 10, часть 2. — С. 542–552.
3. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология / Д. Гарднер, Д. Шобек. Кн. 1. — М.: БИНОМ, 2013. — С. 81–104.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
5. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. — М.-Тверь: Триада, 2005. — С. 92–93.
6. Егорова Е. Н. Функция тромбоцитов у больных с гипотиреозом / Е. Н. Егорова [и др.] // Клинические исследования. — 2013. — № 4 (49). — С. 64–69.
7. Зильбер Н. А. Изучение аутоиммунной тромбофилии у беременных с гипотиреозом различного генеза / Н. А. Зильбер, Н. В. Башмакова, Е. Г. Дерябина // Перинатология. — 2008. — № 12 (52). — С. 20–24.
8. Системная патология соединительной ткани: Руководство для врачей / Под ред. Ю. И. Строева, Л. П. Чурилова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 368 с.
9. Строев Ю. И. К вопросу об аутоиммунном полиэндокринном синдроме / Ю. И. Строев // Особенности диагностики и лечения больных терапевтического профиля в условиях страховой медицины: Материалы 66-й ежегодной научно-практической конференции. — СПб.: ГПМА, 2001. — С. 51–52.
10. Строев Ю. И. Агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом / Ю. И. Строев, В. И. Файтельсон // Кардиология. — 1976. — № 6. — С. 138.
11. Строев Ю. И. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома / Ю. И. Строев [и др.]: матер. II науч. практич. конгр. «Метаболический синдром «Междисциплинарные проблемы», 17–18 мая 2012 г. // Медицинский академический журнал СЗО РАМН. Спец. Выпуск. — 2012. — С. 44–47.
12. Строев Ю. И. Антигипотиреозные аутоантитела в патогенезе, диагностике и клинике болезни Хасимото / Ю. И. Строев [и др.]. // Бюллетень XIV чтений. В. В. Пидвисоцкого, 27–28 января 2015 року. — Одесса, 2015.
13. Чурилов Л. П. Лейкоцитарная формула при эндокринопатиях / Л. П. Чурилов, Н. А. Ница // Медицина. XXI век. — 2009. — № 1 (14). — С. 54–59.

14. Шилин Д. Е. Антитиреоидные антитела и тиреоглобулин в диагностике и контроле терапии патологии щитовидной железы: Пособие для эндокринологов / В. В. Шилин. — М.: РМАПО, 1998. — 21 с.
15. Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т. Т. 1 / Под ред. С. Б. Шустова. — СПб.: СпецЛит, 2011. — С. 243–244.
16. Buskila D. Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases / D. Buskila, Y. Shoenfeld // Isr. J. Med. Sci. — 1996. — Vol. 32. — P. 23–27.
17. Churilov L. P. Autoimmunity vs. Autoallergy in Immunoneuroendocrine Regulation and Dysregulation / L. P. Churilov, Yu. I. Stroevev, A. Sh. Zaichik // Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine (ed.: P. Lettaev A. B.) — Bentham Science Publ.: Sharjah a. e., 2013. — P. 72–166.
18. Cordiano I. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? / I. Cordiano [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 113 (3). — P. 373–378.
19. Means J. H. The coexistence of myxoedema and pernicious anemia / J. H. Means [et al.] // New. Engl. J. — 1931. — Vol. 204. — P. 243.
20. Stern B. Hematological studies in hypothyroidism following total thyroidectomy / B. Stern, M. D. Altschule // J. clin. Invest. — 1936. — Vol. 15. — P. 633–641.
21. Stroevev Yu. Autoimmunity, thyroid function and aging: New aspect of understanding / Yu. Stroevev, L. P. Churilov // Jap. J. of Pathophysiol. — 2008. — Vol. 17. — N 2. — P. 35.
22. Wallaschofski H. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke / H. Wallaschofski [et al.] // Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 96 (1). — P. 38–44.

REFERENCES

1. Andreeva L. V. Laboratory characteristics of the autoimmune thyroiditis. Studencheskaya nauka-2001 (Student's science-2001). Proc. Sci. Conf. of Students in 2 Pts. GPMA Publisher: Saint Petersburg, 2001: 23.
2. Baranov D. Z., Stroevev Y. I., Churilov L. P. Sostoyaniye trombocitarnogo zvena hemostaza u bol'nikh avtoimmunnym tiroiditom s gipotirozom (Status of platelet link of hemostasis in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism). Health: Basis of Human Potential. The Problems and Ways to Solve Them 2015, 10(2): 542–552.
3. Gardner D., Shoenfeld D. Bazyisnaya i klinicheskaya endocrinologiya. Kniga 1 (Basic and Clinical Endocrinology. Book 1) BINOM Publisher: Moscow, 2013: 81–104.
4. Glantz S. Mediko-biologicheskaya statistika (Medical & Biological Statistics) Praktika Publisher: Moscow, 1998: 459 P.

5. Dolgov V. V., Svirin P. V. Laboratornaya diagnostika narushenij gemostaza (Laboratory diagnosis of the hemostasis disorders). Triada Ltd Publisher: Moscow-Tver', 2005: 92-93.
6. Yegorova E.N., Ivanov A.M., Kharitonov M.A. et al. Funktsiya trombotsitov u bol'nykh s gipotireozom (Platelet function in hypothyroid patients). *Klinicheskie issledovaniya (Klin. Investigat.)* 2013, 4 (49): 64-69.
7. Zilber N.A., Bashmakova N.V., Deryabina E.G. Izucheniye autoimunnyy trombofilii u beremennykh s gipotireozom razlichnogo geneza (Study of autoimmune thrombophilia in the pregnant women with hypothyroidism of various genesis). *Perinatologiya*, 2008 12 (52): 20-24.
8. Systemnaya patologiya soedinitel'noy tkani. Rukovodstvo dlya vrachej (Systemic Pathology of the Connective Tissue. A Handbook for Physicians) Eds: Y. I. Stroeve, L. P. Churilov. ELBI-SPb Publisher: Saint Petersburg, 2014: 368.
9. Stroeve Y. I. K voprosu ob autoimunnom polien-dokrinom syndrome (On the problem of autoimmune polyendocrine syndrome). In: Osobennosti diagnostiki i lecheniya bol'nykh terapevticheskogo profilya v usloviyakh strakhovoy meditsiny. Materialy 66-y ezhegodnoy nauchno-pract. Conf. (Specifics of the diagnosis and treatment in therapeutic patients under the conditions of insurance medicine: Proc. 66th annual research and practical conference). GPMA Publisher: Saint Petersburg, 2001: 51-52.
10. Stroeve Y. I., Faitel'son V. I. Agregatsiya trombotsitov u bol'nykh saharnym diabetom (Platelet aggregation in diabetes mellitus patients). *Kardiologiya (Moscow)*, 1976, 6: 138 P.
11. Stroeve Y. I., Churilov L. P., Kononova Y. A. et al. Autoimunnyi tiroidit Hashimoto kak faktor riska metabolicheskogo sindroma (Autoimmune Hashimoto thyroiditis as a risk factor of the metabolic syndrome). Proc. II Sci. Pract. Congress «Metabolic Syndrome: Interdisciplinary Problems» 17-18 May 2012. *Med. Acad. J. (St. Petersburg)*. 2012: Special Issue: 44-47.
12. Stroeve Y. I., Churilov L. P., Pinigina Y. I. et al. Antitireoidnyye autoantitela v patogeneze, diagnostike i klinike bolezni Hashimoto (Antithyroid autoantibodies in pathogenesis, diagnosis and clinics of hashimoto disease). *Bulleten' chytan' im. V. V. Pidvysots'koho (Odesa)*. 2015. 14: 101.
13. Churilov L. P., Nitsa N. A. Leukotsitarnaya formula pri endokrinopatiyakh (Leucocyte formula in endocrinopathiae). *Med.-XXI*, 2009, 1 (14): 54-59.
14. Shilin D. E. Antitireoidnye antitela i tireoglobulin v diagnostike i kontrole terapii patologii shchitovidnoj zhelezy. Posobie dlya endokrinologov (Anti-thyroid antibodies and thyroglobulin in diagnosis and treatment control of thyroid disorders. A handbook for endocrinologists). RMAPO Publisher: Moscow, 1998: 21 P.
15. Endocrinologiya: rukovodstvo dlya vrachej. Tom I. (Endocrinology: Manual for Physicians. Volume I). Ed. S. B. Shustov. SpetsLit Publisher: Saint Petersburg, 2011: 243-244.
16. Buskila D., Shoenfeld Y. Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases // *Isr. J. Med. Sci.* — 1996. — Vol. 32. — P. 23-27.
17. Churilov L. P., Stroeve Yu. I., Zaichik A. Sh. Autoimmunity vs. Autoallergy in Immunoneuroendocrine Regulation and Dysregulation/Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine (ed.: Poletaev A. B.) — Bentham Science Publ.: Sharjah a. e., 2013. — P. 72-166.
18. Cordiano I., Betterle C., Spadaccino C. A. et al. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? // *Clin. Exp. Immunol.* — 1998. — Vol. 113 (3). — P. 373-378.
19. Means J. H. et al. The coexistence of mixedema and pernicious anemia // *New. Engl. J.* — 1931. — V. 204. — P. 243.
20. Stern B., Altschule M. D. Hematological studies in hypothyroidism following total thyroidectomy // *J. clin. Invest.* — 1936. — Vol. 15. — P. 633-641.
21. Stroeve Yu., Churilov L. P. Autoimmunity thyroid function and aging: New aspect of understanding // *Jap. J. of Pathophysiol.* — 2008. — Vol. 17. — N. 2. — P. 35.
22. Wallaschofski H. et al. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke // *Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 96 (1). — P. 38-44.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Том XIX

**XIX МЕЖДУНАРОДНАЯ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
МОЛОДЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»**

**Санкт-Петербург
2016**

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО

Д. З. Баранов, студ.

*Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский
факультет, кафедра патологии. Санкт-Петербург. Россия*

Гормоны щитовидной железы стимулируют физиологический апоптоз лимфоцитов (Mihara S. et al., 1999). При гипотирозе удлиняются сроки существования аутоагрессивных клонов В-лимфоцитов и плазматических клеток, продукция которых оказывает иммуноопосредованное повреждающее действие на систему гемостаза. При этом решающее значение в возникновении тромбоцитопении у больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) отводится антитромбоцитарным аутоантителам. По-видимому, это является причиной, почему гипотироз при АИТ может сопровождаться тромбоцитопенией, которая будет тем менее выражена, чем выше уровень тиреоидных гормонов. Циркулирующие при АИТ аутоантитела способны также оказывать стимулирующее действие на пролиферацию клеток-предшественниц в костном мозге или на отшнуровку молодых тромбоцитов от мегакариоцитов, приводя к тромбоцитозу. Кроме того, такой тромбоцитоз может быть обусловлен компенсаторным механизмом при развивающейся аутоиммунной тромбоцитопении.

Нами обследовано 140 больных, страдающих гипотирозом на фоне АИТ Хасимото. Изучались тромбоцитарные показатели с целью оценки влияния гормонов щитовидной железы на качественные и количественные характеристики. У 70 нелеченых больных количество тромбоцитов составило $293 \pm 10,6 \times 10^9/\text{л}$, а у такого же числа леченных левотироксином $251 \pm 6,7 \times 10^9/\text{л}$. Это различие статистически значимо ($p \pm 0,005$). Также значимым ($p \pm 0,001$) является различие средних объёмов тромбоцитов у нелеченых больных ($10,6 \pm 0,2 \text{ fL}$) и получавших левотироксин ($9,1 \pm 0,2 \text{ fL}$).

Как видно, средний объём тромбоцитов у больных с гипотирозом был выше, чем у лиц с компенсированной функцией щитовидной железы. Увеличение среднего объёма тромбоцитов свидетельствовало, по-видимому, о возрастании доли молодых, более крупных тромбоцитов среди общей популяции. Возможно, при гипотирозе способна возрастать продукция тромбоцитов.

У 21 больного (женщин — 18, мужчин — 3) определены наличие и титр антитромбоцитарных антител. Средний возраст обследованных составил 33 года (от 10 до 69 лет). Лишь у одного пациента антитромбоцитарных антител обнаружено не было. Один пациент имел титр антител меньше 1:10. Среди остальных 19 пациентов 13 имели титр антител 1:10, а у шести титр антител был диагностически значимым и составил 1:20. Таким образом, у большинства больных АИТ выявляются антитромбоцитарные аутоантитела — от следов до диагностически значимых уровней, что соответствует представлению о тиреоидите Хасимото как о полиорганной аутоиммунной патологии.



Санкт-Петербургский
государственный
университет

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ДИПЛОМ

III СТЕПЕНИ

Баранов Дмитрий Захарович

за лучший устный доклад медико-биологической тематики
на XIX Международной медико-биологической
конференции молодых исследователей

«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

Н.П. Веселкин
академик РАН, д.м.н.,
профессор, заведующий
кафедрой физиологии
медицинского
факультета СПбГУ

П.К. Яблонский
д.м.н., профессор, декан
медицинского факультета СПбГУ,
заведующий кафедрой
госпитальной хирургии
медицинского факультета СПбГУ

Ю.В. Наточин
академик РАН, д.б. н.,
профессор кафедры
физиологии медицинского
факультета СПбГУ

23 апреля 2016

